

·综述·

## 食品来源止血凝胶制备的研究进展

李妍慧<sup>1</sup> 胡春乐<sup>1</sup> 牟镜儒<sup>1</sup> 税知然<sup>1</sup> 麻小娟<sup>2\*</sup>

(遵义医科大学<sup>1</sup>第一临床学院<sup>2</sup>公共卫生学院 遵义 563000)

**摘要:** 出血问题在临床及日常生活中普遍且严重,大量出血若得不到及时控制,会引发休克甚至危及生命。食品来源止血凝胶因原料安全、生物相容性好且成本低廉,在创伤急救领域展现出重要潜力。本文简述了壳聚糖、透明质酸、秋葵提取物、海藻酸钠、纤维素、明胶、胶原蛋白、角蛋白及丝素蛋白等9类典型食品来源凝胶基质的止血机制、改性策略与研究进展;通过横向对比,明确了各类材料的核心优势、局限性与临床适配场景。分析表明,现有研究在机械性能、湿态黏附、功能集成及批次稳定性方面仍存在不足。基于此,进一步提出未来应聚焦于动态交联增强韧性、智能响应释放多功能组分、结合3D打印实现个性化适配,并建立从原料到产品的标准化质控体系,以推动食品来源止血凝胶向临床可靠医疗器械转化。

**关键词:** 止血; 伤口愈合; 水凝胶; 出血模型; 止血机制

## Research Progress on Preparation of Hemostatic Gel from Food

LI Yan-hui<sup>1</sup>, HU Chun-le<sup>1</sup>, MOU Jing-ru<sup>1</sup>, SHUI Zhi-ran<sup>1</sup>, MA Xiao-juan<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>The First Clinical Institute, <sup>2</sup>School of Public Health, Zunyi Medical University, Zunyi 563000)

**Abstract:** Bleeding is a common and severe issue in both clinical and daily settings, where massive hemorrhage, if not controlled promptly, can lead to shock and even life-threatening consequences. Food-derived hemostatic gels have demonstrated significant potential in trauma emergency care due to their material safety, favorable biocompatibility, and low cost. This article provides a concise overview of the hemostatic mechanisms, modification strategies, and research progress of nine typical food-derived gel matrices, including chitosan, hyaluronic acid, okra extract, sodium alginate, cellulose, gelatin, collagen, keratin, and silk fibroin. Through comparative analysis, the core advantages, limitations, and suitable clinical scenarios of each material are clarified. The analysis indicates that current research still faces shortcomings in mechanical properties, wet adhesion, functional integration, and batch-to-batch consistency. Accordingly, this paper further proposes that future efforts should focus on enhancing toughness through dynamic cross-linking, achieving intelligent responsive release of multifunctional components, integrating 3D printing for personalized adaptation, and establishing a standardized quality control system from raw materials to finished products, thereby promoting the translation of food-derived hemostatic gels into reliable clinical medical devices.

**Keywords:** Hemostasis; Wound healing; Hydrogel; Hemorrhage models; Hemostatic mechanisms

引用: 李妍慧, 胡春乐, 牟镜儒, 税知然, 麻小娟. 食品来源止血凝胶制备的研究进展. 高分子通报, 2026, 39(4), 600–618.

**Citation:** Li, Y. H.; Hu, C. L.; Mou, J. R.; Shui, Z. R.; Ma, X. J. Research progress on preparation of hemostatic gel from food. *Polym. Bull.* (in Chinese), 2026, 39(4), 600–618.

2025-11-08 收稿, 2026-01-05 录用, 2026-02-13 网络出版

基金项目: 国家自然科学基金(基金号 31660443), 贵州省科技厅项目(项目号 黔科合基础-ZK(2024)066, 黔科合基础(2019)1348)

\* 通信联系人: 麻小娟, E-mail: martha\_ok@126.com

doi: 10.14028/j.cnki.1003-3726.2026.25.327

在创伤及外科手术场景中,大规模出血会使身体自然凝血机制失效,失血过量导致体温降低、器官功能衰竭、休克等状况,严重时可致人死亡。全球每年因创伤导致的死亡人数中,超30%是大规模出血所致,有报道显示,30%~40%的青壮年创伤死亡源于大量失血。在医院外,不受控制的出血是创伤死亡的首要因素。因此,及时且有效地控制出血、闭合伤口,对于拯救生命、降低死亡率、减少失血引发的并发症意义重大<sup>[1-4]</sup>。传统的伤口敷料(如纱布、绷带和止血带)虽然常用于治疗出血的皮肤伤口,但其存在生物相容性差、止血效率低、易引发感染、与组织粘连及体内残留等问题,加之缺乏保湿和抗菌等特殊功能,极大地限制了它们的实际应用。虽然新型止血纱布和海绵在止血性能上有所提升,但其降解性较差,移除时易造成二次创伤<sup>[5,6]</sup>。因此,传统的止血材料已经难以适应当前的临床需要<sup>[7]</sup>。有鉴于此,近年来科研界聚焦于开发兼具高效止血、生物相容性、抗菌性及可降解性的新型止血材料,止血凝胶的出现为传统方式难以止血的伤口提供了新的解决方案<sup>[8]</sup>。

止血凝胶是一种以天然或合成聚合物为原料<sup>[9]</sup>,通过物理、化学或生物方法交联形成的具有三维网络结构的生物医用材料,能够快速制止血液渗出,广泛应用于创伤急救、外科手术及组织修复等领域。较止血绷带、止血纱布等传统止血材料,生物活性止血凝胶更能有效贴合不规则伤口,其流体形态也更适合深层出血点;同时,它凭借优异的生物相容性、抗菌性和促愈合生物活性,在急救止血和伤口愈合方面受到广泛关注<sup>[10,11]</sup>。目前已有多种材料被运用于止血凝胶的开发中,从各类天然提取物到化学合成物,涵盖广泛<sup>[12]</sup>。其中,源自可食用生物物质的止血凝胶,因其独特的资源与安全优势而备受关注;然而,其从“食品来源”到“医用材料”的转化,亟需在概念、纯度标准及生物安全性上与医用级材料进行明确界定。

## 1 食品来源止血凝胶的定义与标准

本综述所探讨的食品来源止血凝胶,是指其核心基质材料来源于可供人类食用的天然生物物质或其加工副产物。根据原料的来源与加工程度,这类材料主要可分为2大类型:一是可直接使用的食品级原料,如符合中国食品安全国家标准、已作为食品添加剂或配料使用的食用明胶和海藻酸

钠;二是食品加工副产物的高值化利用,如从海鲜消费后剩余的虾蟹壳中提取甲壳素,再进一步加工制成壳聚糖,从秋葵、魔芋等植物中提取多糖,或从动物毛发、羽毛中提取角蛋白等。尽管这些材料均源自“食品”,但在将其应用于创伤修复等生物学领域时,必须实现从“食用安全”到“生物安全”的根本性跨越。

实现这种跨越的关键,在于满足截然不同的质量控制标准。“食品级”或“工业级”原料主要关注化学纯度、重金属限量及一般微生物卫生指标,以确保其在食品加工与消费过程中的安全。而“医用级”原料则必须遵循更为严格的药品或医疗器械监管框架,其核心要求是进行系统的生物学安全评价,包括细胞毒性、致敏性、皮内刺激性、全身毒性及植入后局部反应等全面的生物相容性测试,并对细菌内毒素、无菌及可沥滤物等关键指标设有极其严苛的限量要求。

基于食品原料的生物活性水凝胶因其使用方便、能够维持伤口湿润环境,并具有良好的生物相容性、抗菌特性以及促愈合的生物活性,在生物学领域展现出巨大的应用潜力<sup>[5,13]</sup>。为系统梳理食品来源止血凝胶的研究进展,本文首先构建了以食品来源止血凝胶为核心、涵盖原料与结构、功能特性、作用机制及临床应用的四维分析框架(图1),该框架将作为后续各基质特异性凝胶分析的基础。此外,本文系统绘制了止血凝胶在急性皮肤创伤、手术止血、不规则及慢性伤口愈合等关键场景中的应用示意图(图2),以呈现其多样化的临床实际应用。同时,为清晰展示该类材料从原料到成品的完整制备流程,进一步绘制了通用制备路线图(图3),涵盖了从天然原料提取、改性、复合功能组分、交联反应、成型固化直至灭菌处理的关键工艺步骤。本综述将基于上述框架与流程,就近年来食品来源止血凝胶开发的基质材料、制备工艺以及现存的问题进行综述,探究它们在止血凝胶领域的应用现状与发展潜力,以期科研与临床提供食品来源止血凝胶设计及优化的参考依据。

## 2 以壳聚糖为基质的止血凝胶

壳聚糖是一种具有丰富氨基的天然阳离子多糖,由甲壳素脱乙酰化得到,其食品来源特性主要体现在其以甲壳类动物如螃蟹、虾的外壳以及某些真菌的细胞壁为初始原料。壳聚糖具有很强的

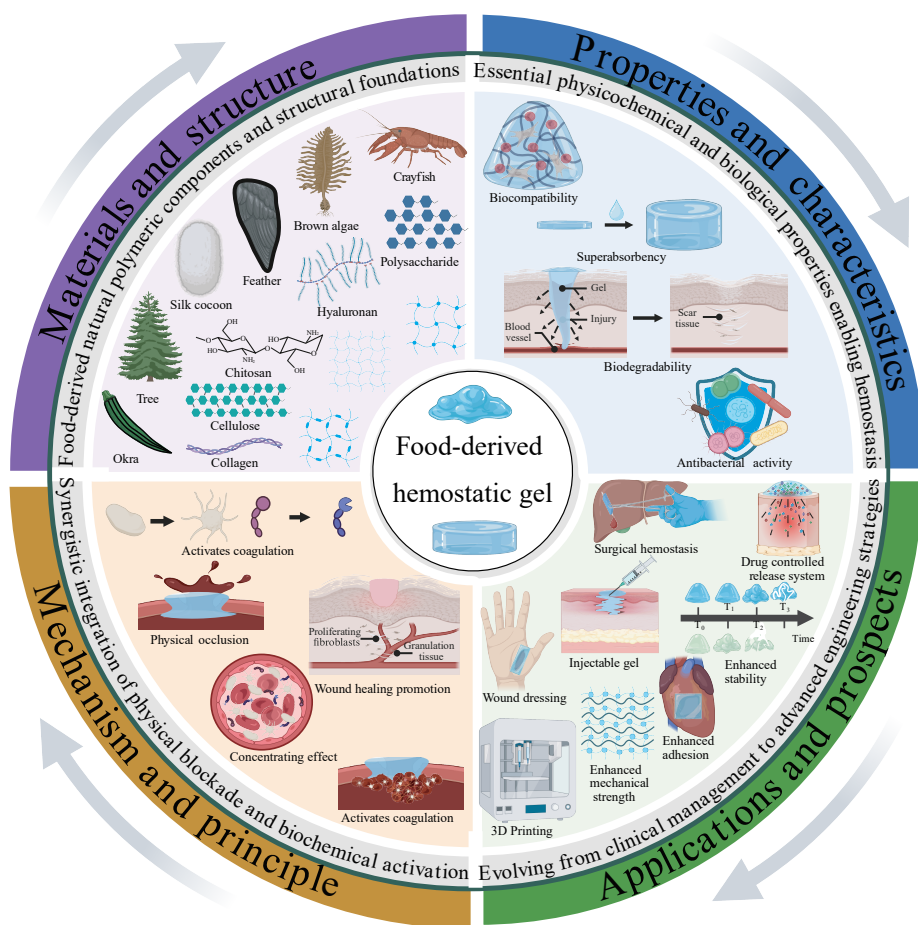


图1 食品来源止血凝胶的四维全景图(BioRender绘制)

Figure 1 A four-dimensional panoramic view of food-derived hemostatic gels (Created with BioRender)

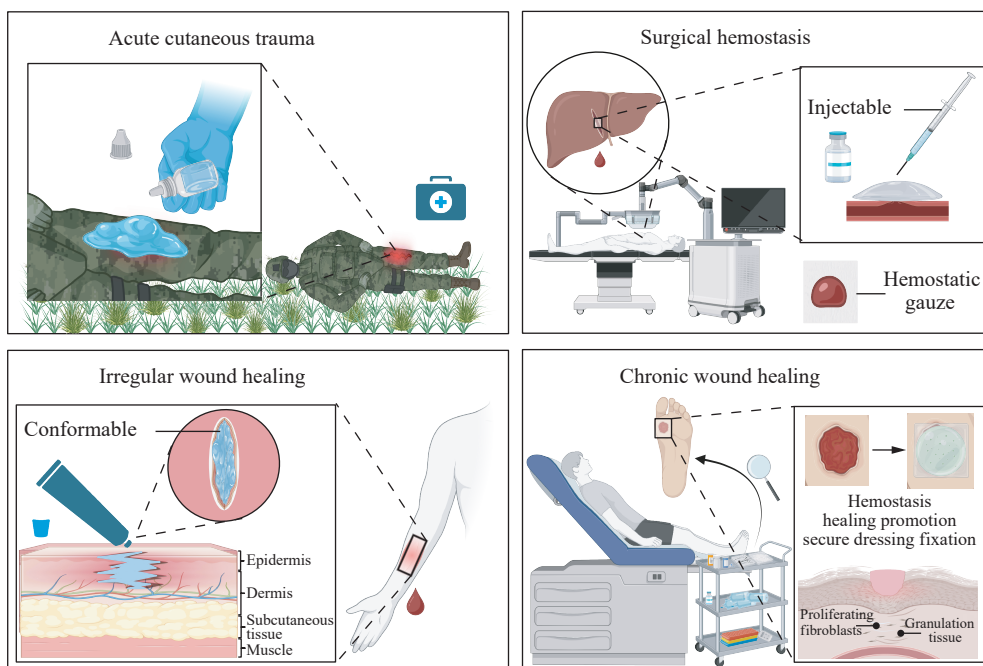


图2 止血凝胶的当前临床应用场景(BioRender绘制)

Figure 2 Current clinical applications of hemostatic gels (Created with BioRender)

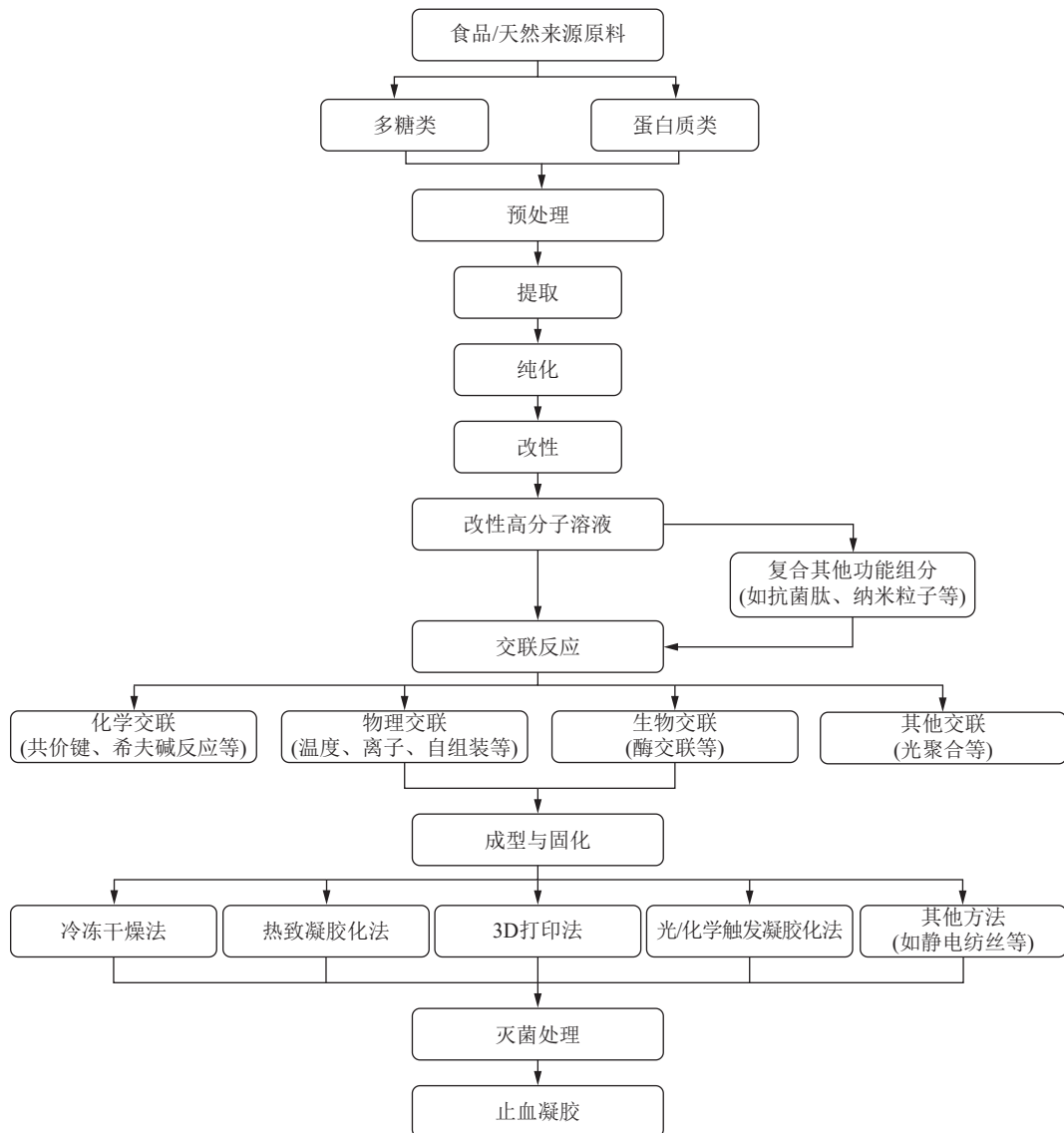


图3 食品来源止血凝胶通用制备流程

Figure 3 General preparation flowchart of food-derived hemostatic gels

亲水性及良好的生物降解性、生物相容性、止血和抗血栓形成特性以及抗菌活性,可用于治疗各种伤口,在生物医学领域得到了广泛的研究<sup>[5,14,15]</sup>。然而,直接由甲壳提取的粗品含有蛋白质、矿物质等杂质,必须经过脱蛋白、脱矿物质及脱乙酰化等纯化步骤,才能获得适用于生物医学研究的壳聚糖。因此,在考虑将壳聚糖应用于生物医学领域时,必须充分考虑其来源以及聚合物的提取工艺,因为这些因素决定了最终产物的特性。其中,纯度、结晶度、分子量和脱乙酰度等性质尤为重要,与壳聚糖的机械性能和生物学性能息息相关<sup>[16,17]</sup>。与其他止血候选药物相比,壳聚糖在成本、生物相容性、毒性、生物降解性、抗菌活性和止血性能方面具有独特的优势<sup>[18]</sup>。壳聚糖具有

多种止血机制,其中核心机制为阳离子吸附作用,即通过材料表面的正电荷快速吸引并激活带负电的红细胞与血小板,促使它们黏附聚集<sup>[19,20]</sup>。同时,壳聚糖还能增强血小板功能、吸附纤维蛋白原、启动补体激活以及诱导血浆蛋白的聚集等,从而促进受伤部位的血液凝固和血管收缩;此外,壳聚糖还能增强多形核白细胞、巨噬细胞和成纤维细胞的功能,并促进损伤部位透明质酸的产生,诱导伤口更快愈合<sup>[9,21,22]</sup>。这些机制与图4所概括的物理封堵、细胞聚集及凝血激活等多通路协同模式高度吻合。然而,壳聚糖存在水溶性有限、黏附强度弱、止血效果相对较低且机械性能较弱的缺点,限制了其应用,因此需要对壳聚糖进行改性、修饰,如羧甲基化、季铵化、邻苯二酚改性等,

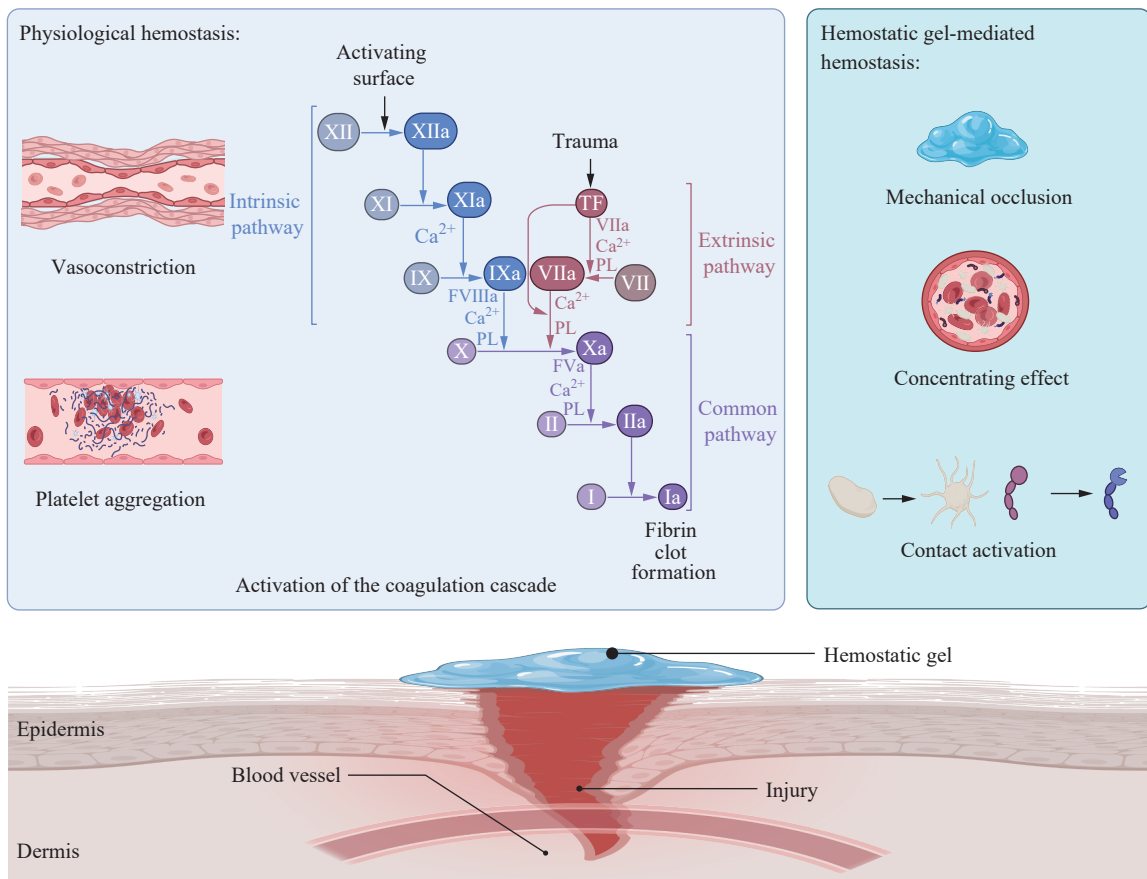


图4 止血凝胶的多通路协同止血机制(BioRender绘制)

Figure 4 Multi-pathway synergistic hemostatic mechanisms (Created with BioRender)

或者使用各种添加材料来增强纯壳聚糖敷料的机械性能和止血效果<sup>[18,23,24]</sup>。目前已经开发出了多种以改性壳聚糖为基质的止血材料。

Sun等<sup>[24]</sup>将利用化学交联法制备的三羟甲基甘氨酸修饰的壳聚糖衍生物进行冷冻干燥,开发出了一种具有多中空结构、特殊抗菌活性和生物相容性的壳聚糖凝胶海绵,该凝胶海绵在体内和体外止血实验中均表现出良好的止血性能,在SD大鼠的肝脏出血模型中,在没有应用任何海绵的情况下,因损伤导致的平均失血量为(0.65±0.04)g,使用商业止血海绵时,失血量减少至(0.55±0.013)g,而使用该研究开发的壳聚糖凝胶海绵则进一步将出血量减少至(0.50±0.01)g,开发出的凝胶海绵被证实比市售的其他止血海绵控制出血的效果更好,表明其具有良好的止血性能。Shou等<sup>[25]</sup>利用物理交联联合化学交联的方法将羟基丁基和儿茶酚基团接枝到壳聚糖骨架上制备了儿茶酚-羟基丁基壳聚糖,随后基于改性后的壳聚糖利用1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、乙醇、3,4-二羟基苯乙酸等物质开发出了一种多

功能儿茶酚-羟基丁基壳聚糖水凝胶,具有热敏性、组织黏附性、生物降解、生物相容性和伤口止血等特性,在大鼠肝脏出血模型中注射儿茶酚-羟基丁基壳聚糖水凝胶后,出血量在30s时几乎停止增加,而对照组在120s时仍在出血,止血后水凝胶组的出血量为(30.7±11.4)mg,与对照组(106.5±21.6)mg形成了显著对比,显示出优异的创伤止血能力。Liu的研究团队<sup>[21]</sup>采用物理交联法利用甘油磷酸盐、壳聚糖以及二氢咖啡酸制备出了一种可注射的止血凝胶,体外和体内研究均表明,该水凝胶具有良好的生物相容性和生物降解性,在大鼠肝脏出血模型中,水凝胶组在2min内诱导完全止血,而对照组在3.6min实现止血,在失血量方面,与对照组相比,水凝胶组的失血量从1.2g减少到<0.2g,优于以前报道的大多数止血水凝胶,表现出了优异的止血效果。

### 3 以透明质酸为基质的止血凝胶

透明质酸是一种天然存在于细胞外基质中的酸性糖胺聚糖,存在于所有生物(包括细菌)中,

在人体皮肤及结缔组织内分布较广，与皮肤之间表现出优异的生物相容性。透明质酸以其促进血管再生和组织修复的能力而受到关注<sup>[26,27]</sup>。此外，透明质酸的化学结构包含丰富的羧基，赋予其结合和修饰的可行性，各种透明质酸衍生物已被证实可以促进细胞黏附、增殖和迁移，故透明质酸是一种重要的工业材料和医药、制药辅料，基于透明质酸的生物材料已被开发并应用于组织修复和再生领域<sup>[2,23,28,29]</sup>。在止血与伤口愈合机制方面，透明质酸可与CD44受体结合以调节再上皮化，进而通过并加速图1中所概括的肉芽组织形成、血管生成等关键过程调节广泛的组织重塑过程，促进伤口愈合<sup>[29-31]</sup>。然而，由于透明质酸基水凝胶存在机械性能及黏附力较弱、降解快、伤口透气不佳的缺点，其应用受到限制；但是在透明质酸水凝胶中形成额外的交联，增加水凝胶的交联密度，以及将凝胶与添加剂组合如复合纳米材料被认为是改善透明质酸基水凝胶机械性能的方法<sup>[13,28,30]</sup>，此外，还可对其进行多巴胺及其衍生物修饰以改进性能<sup>[32]</sup>。

Xu等<sup>[29]</sup>基于透明质酸，通过Schiff碱反应将氧化透明质酸和羧甲基壳聚糖混合交联制备出了一种负载有剑叶龙血树脂颗粒的水凝胶。该水凝胶表现出了良好的机械性能、自修复性及生物相容性，能够增强细胞迁移并抑制炎症细胞因子的产生。在肝脏出血模型中，对照组的出血量为194 mg，水凝胶组的出血量约为92 mg，仅为对照组的47%，展示出了快速止血的能力。另外，该水凝胶还能促进模型动物胶原蛋白再生，加速皮肤结构的重建和伤口恢复。Luo<sup>[13]</sup>的研究团队将透明质酸与明胶结合，制备得到了一种明胶/透明质酸基可再湿润黏合水凝胶。该凝胶具有更高的表面润湿性、热稳定性、黏合性和机械性能。在大鼠肝脏出血模型中，穿刺后未经治疗对照组大鼠的肝脏总失血量为260 mg，而明胶/透明质酸基水凝胶组大鼠在135 s内迅速控制出血，总失血量仅为80 mg，表现出良好的止血性能。此外，实验证明该水凝胶还能通过增强胶原蛋白沉积以及上调CD31的产生来促进伤口愈合。Zheng等<sup>[33]</sup>以透明质酸、聚赖氨酸以及壳聚糖为原料，通过氧化透明质酸、 $\epsilon$ -聚赖氨酸和季铵化壳聚糖之间的动态席夫碱键制备了氧化透明质酸/ $\epsilon$ -聚赖氨酸/

季铵化壳聚糖水凝胶。在肝脏和股动脉损伤的大鼠模型中，水凝胶均显示减少出血和加速止血的优异性能。用该水凝胶处理后，肝出血从对照组的(783.01±68.55) mg减少到(255.67±19.22) mg，股动脉出血从(1412.02±90.84) mg减少到(370.03±29.87) mg。此外，肝脏的止血时间从(204.67±8.02) s减少到(78.33±6.11) s，股动脉的止血时间从(282.00±9.03) s减少到(83.33±3.51) s，说明了该止血凝胶优异的止血性能。

#### 4 以秋葵提取物为基质的止血凝胶

秋葵是一种富含多糖、维生素和矿物质的自然资源，已证实其提取物具有止血、免疫调节、抗炎、抗氧化等多重功效<sup>[34-36]</sup>。秋葵荚中的黏液含量丰富，主要由高达70%的多糖组成，富含酸性多糖，包括半乳糖、鼠李糖和半乳糖醛酸等，是天然健康功能成分的潜在新来源。研究表明，复杂结构的多糖果胶是秋葵的主要活性成分<sup>[34,36-39]</sup>。在止血机制方面，高多糖含量使其具有黏性并赋予秋葵凝胶止血特性，即它可以在伤口上形成保护层。此外，秋葵中含有的微量元素和维生素也有促进血液凝固的作用。因此，秋葵提取物长期以来一直受到研究人员的青睐，并成为生物材料研究的热点<sup>[35,38,40]</sup>。目前已有研究团队将秋葵提取物应用到止血水凝胶的开发中，如Huang等<sup>[39]</sup>以秋葵为原材料制备了一种可持续且坚固的生物止血凝胶，该凝胶具有耐高压性和出色的水下黏合强度。体外试验表明，秋葵凝胶不仅能激活血小板并促进其黏附(对应于图4中的“血小板激活与黏附”环节)，还能进一步诱导活化的血小板释放凝血因子XI和XII，加速止血。此外，在兔、狗的肝脏、心脏出血模型中，秋葵凝胶可通过形成快速凝胶层并紧密黏附在伤口上而迅速止血。同时，秋葵凝胶可在伤口部位引起血小板活化，进一步加强其止血性能。虽然以秋葵提取物为基质的止血凝胶表现出了诸多良好性质，但仍存在一定的局限性。有研究表明，从不同批次来源的秋葵中提取出的多糖存在的性质差异可能会影响水凝胶的性能；此外，采用不同的提取方法获得的多糖性质不同，且天然多糖的分子结构不稳定，在实际应用中容易被酶或加热降解和破碎，导致其力学性能远不如合成水凝胶<sup>[37]</sup>。为克服这些局限，提升秋葵多糖基水凝胶的实用性，可从两个

层面进行改进。一方面,通过优化提取方法、标准化提取流程,提高多糖产物的批间一致性。另一方面,对提取所得的多糖进行化学改性(如接枝特定官能团、交联)或物理复合(与其他天然或合成高分子共混),增强其力学强度、稳定性及功能性<sup>[37]</sup>。从“食品来源”提取物到“医用级”原料,需要建立标准化的提取、分离与表征流程,以明确其起效的关键组分,并确保不同批次间性能的稳定。这是天然植物来源材料迈向临床必须解决的共性问题。

在秋葵凝胶的改进方面,Zhou等<sup>[38]</sup>将甲基丙烯酸透明质酸酯基质与单宁酸和秋葵提取物整合,构建了多功能水凝胶药物递送系统。体外试验表明,该凝胶系统具有优异的特性,如快速的凝胶反应、显著的溶胀调节和强大的抗氧化能力。在大鼠肝脏出血和断尾出血模型中,制备的凝胶系统均展示出了优异的止血能力,失血量显著低于其他组。在大鼠肝脏出血模型中,水凝胶组的失血量仅为(19±5) mg,而甲基丙烯酸透明质酸酯基质组失血量达到(86±23) mg。此外,大鼠全层皮肤缺损模型的伤口愈合实验结果表明,该凝胶可以填充伤口,避免外部细菌微生物的入侵,加快伤口愈合速度,对皮肤组织再生和重塑有积极作用。Zhou的研究团队<sup>[40]</sup>以从秋葵和三七中提取的天然物质为原料,利用3D打印技术制备了一种止血水凝胶,该水凝胶表现出了优异的稳定性、黏附性、生物相容性、快速止血能力和血管生成促进能力。在大鼠肝脏出血模型中,水凝胶组出血迅速减少并完全停止,滤纸上的血迹极少,而对照组经历了不受控制的出血。水凝胶的止血时间明显较短、总失血量明显较低。此外,在大鼠皮肤伤口模型中,水凝胶组较其他组表现出最有效的伤口闭合,实验结果显示基于秋葵与三七提取物的水凝胶有望通过促进新生血管形成、促进胶原蛋白沉积和减少炎症反应等机制大大改善伤口愈合。

## 5 以海藻酸钠为基质的止血凝胶

海藻酸钠是一种来源于褐藻(如海带或马尾藻)的天然阴离子多糖,具有无毒、低成本、低免疫原性、保水和可降解等特性,在生物医学领域得到了广泛的应用<sup>[41-44]</sup>。由于其聚合物链中存在—COOH,可以与其他聚合物交联并在温和的条件下形成水凝胶或增强水凝胶的韧性,海藻酸钠

被广泛应用于细胞和药物递送、伤口敷料和牙科植入物等方面<sup>[42,43]</sup>。在止血机制方面,海藻酸钠的羧基具有止血活性,可与钙离子交联,形成浓缩血小板和红细胞的凝胶网络,且海藻酸钠中丰富的羧酸盐基团带负电荷,能够激活内源性凝血级联反应<sup>[41,44]</sup>。这2个关键过程已在图4的止血机制示意图中得到直观呈现,共同构成了其高效的协同止血策略。此外,海藻酸钠可以通过建立有利于愈合和刺激人巨噬细胞活化的湿润伤口环境来加速伤口愈合过程。然而,在生理条件下不可控的凝胶化速率、较高的吸水率、较弱的机械强度限制了基于海藻酸钠的止血剂的应用,为了增强止血性能,海藻酸钠已经通过各种修饰进行了功能化(如多巴胺、单宁酸修饰,氧化改性,双键改性等),或将其与其他无机和生物材料(如生物玻璃、壳聚糖、明胶等)及纳米粒子相结合,即化学或物理改性海藻酸钠被广泛认为是一种有效地扩大海藻酸钠基止血凝胶应用的方案<sup>[43]</sup>。

Zou等<sup>[45]</sup>将海藻酸钠与壳聚糖结合起来,报道了一种基于动态共价键、光触发共价键和氢键,包含改性羧甲基壳聚糖、改性海藻酸钠和单宁酸的多功能生物黏附水凝胶。该水凝胶表现出增强的机械性能、出色的生物黏附性、卓越的止血性能和促进愈合的能力。在体外凝血实验中,与空白组(833.3±112.5) s相比,水凝胶组诱导的血凝块形成速率显著增加,凝血时间仅需(324.7±36.6) s;在兔子肝脏出血模型中,纤维蛋白胶组的出血量为(0.59±0.05) g,为水凝胶组(0.32±0.10) g的1.84倍;就出血时间而言,空白组的出血时间为(149.3±18.3) s,水凝胶组的出血时间仅为(67.3±7.0) s,差异显著。Pan的研究团队<sup>[46]</sup>以聚乙烯醇、类人胶原蛋白和海藻酸钠为原材料,通过改变造孔剂Tween 80的含量合成了一系列具有透气性、抗蛋白质吸收性、细菌屏障性和止血活性的多功能聚乙烯醇/类人胶原蛋白/海藻酸钠复合水凝胶。其中,在兔耳动脉出血模型中,凝胶3(体积分数1.2% Tween 80)的止血时间最短,为(17.33±0.76) s,失血量最少,为(66.22±0.97) mg,体现出其作为止血材料的潜力。Xie等<sup>[47]</sup>报道了一种由功能性壳寡糖改性的氧化石墨烯纳米复合材料和藻酸盐底物组成的一种泡沫凝胶伤口敷料,也显示出快速止血和抗菌性能。

## 6 以纤维素为基质的止血凝胶

纤维素是自然界中含量最丰富的天然聚合物,具有良好的生物降解性、生物相容性、可再生性、可持续性和廉价性,在伤口敷料中具有广阔的应用前景<sup>[48,49]</sup>。应用到止血材料开发中的纤维素主要有纤维素纳米纤维、羧甲基纤维素、氧化纤维素等形式。纤维素纳米纤维强度高、重量轻,其3D网络结构具有相对较大的内部孔隙分数,使材料能够有效地吸收和保留液体,且其具有优异的生物相容性、高孔隙率和羟基,是水凝胶的优良底物<sup>[50,51]</sup>。羧甲基纤维素是纤维素的羧化衍生物,具有成本低、水溶性、保水性和生物相容性好等优点。基于羧甲基纤维素的伤口敷料具有高吸水性,可以吸收大量渗出物,并为伤口提供湿润的环境,以防止水分流失<sup>[49,52]</sup>。氧化纤维素是纤维素最有价值的衍生产品,可以通过氧化天然或再生纤维素来生产。在特定条件下,氧化纤维素具备优异的止血能力,并能在体外有效抑制多种革兰氏阳性与阴性菌的生长,已用于控制各种临床手术中的出血。此外,氧化纤维素在体内很容易降解为无毒材料,具有良好的生物相容性<sup>[53]</sup>。氧化纤维素的止血机制主要涉及两方面。其一,对应于图4中的“浓缩效应”与“机械封堵”作用。接触创面出血部位后,该材料能迅速吸收血液中的液体,并富集血浆蛋白、血小板、红细胞等成分,促使局部凝血因子浓度升高,进而加速凝血级联反应;同时,其吸水膨胀形成的凝胶状物理屏障可机械性阻塞血管破口。其二,材料表面的羧基能促进血小板黏附与活化,诱发非特异性聚集,最终形成稳固的人工血栓。此外,羧基能够产生酸性介质,将血红蛋白转化为酸性血红素,释放出 $\text{Fe}^{3+}$ 与羧基结合并加速凝块形成<sup>[53,54]</sup>。但是,氧化纤维素表现出的强烈细胞毒性限制了其应用。因此,为了最大限度地降低风险,建议在实现止血后尽可能从应用部位去除氧化纤维素。研究者们对氧化纤维素的改性进行了大量的研究并取得了一些成就<sup>[53,55]</sup>。针对纤维素基止血凝胶的性能改进,可通过醚化或酯化等化学改性提升其溶解性与反应活性,或通过与其他材料复合来增强其机械强度与止血功能<sup>[56,57]</sup>。Zhao等<sup>[58]</sup>通过对纤维素进行一定的改性,制备了*N*-羟基琥珀酰亚胺接枝氧化微晶纤维素,再将其与高岭土、聚丙烯酸结合起

来,开发了一种用于紧急止血的多功能水凝胶绷带。在体外凝血试验中,水凝胶的凝血指数(BCI)较低,为 $(13.9\pm 0.3)\%$ 。在大鼠肝出血模型中,对于长10 mm、深5 mm的切口,未处理组失血量为 $(633\pm 160)$  mg,止血时间为 $(417\pm 15)$  s,水凝胶显著降低失血量至 $(107\pm 25)$  mg,在 $(101\pm 18)$  s内实现即刻止血,未观察到后续出血。此外,在大鼠股动脉出血、断尾出血模型、新西兰兔心脏出血、肝出血模型中,该水凝胶均表现出了优异的止血特性。Shi等<sup>[50]</sup>以纤维素为基本原料,制备了白光响应纤维素纳米原纤维,再将其与普鲁士蓝纳米颗粒相结合,开发出基于双光响应纤维素纳米纤维的原位水凝胶伤口敷料。在大鼠肝脏出血模型中,未治疗组肝脏纱布上出现大面积血迹,总失血量高达760.3 mg,出血时间为242 s;对于商业止血产品GS组,失血量为632.4 mg,出血时间为164 s;水凝胶治疗后出血逐渐停止,在63 s时完全停止,失血量减少至286.4 mg。Sun等<sup>[59]</sup>将纤维素与角蛋白结合,通过在纤维素水凝胶中加入角蛋白-儿茶素纳米颗粒制备了止血水凝胶,水凝胶表现出了良好的黏附性和血液吸附性,并能快速止血。在大鼠肝脏出血模型中,水凝胶干预组的止血效率较对照组提高了170%,在止血时间方面,水凝胶组比对照组快210%,止血效果显著。

## 7 以明胶为基质的止血凝胶

明胶通常从某些动物的皮肤或蹄组织水解物中获得,是一种提取自变性胶原蛋白的天然蛋白质。明胶是食品来源材料中较特殊的一类,其独特性在于它既是常见食品成分,又具备明确的药用级标准与规范。由于其结构类似于胶原蛋白,使其表现出良好的生物相容性、低抗原性和可生物降解的特性。此外,明胶还具有溶胀特性,可以吸收5~10倍重量的水并膨胀,因此,其在药物传递和生物组织工程领域的应用引起了广泛关注,近年来,明胶已成为生物工程中制备水凝胶最热门的材料<sup>[60-63]</sup>。在止血机制方面,如图4所示,明胶的止血机制是物理封堵与生化激活的协同。明胶能通过较高的溶胀率产生物理压缩,从而促进止血,除此之外,明胶已被证实可以促进血小板的聚集,同时激活血小板以加速血液凝固,形成稳定的血凝块<sup>[61,62]</sup>。然而,明胶水凝胶在生理温度和潮湿条件下的机械性能较差、没有形状

记忆能力、液体吸收速度缓慢、凝胶化能力低,不利于不可压缩伤口的快速止血,限制了明胶凝胶在止血中的应用<sup>[61-63]</sup>。因此,对明胶进行化学修饰,如甲基丙烯酸化、将疏水小分子接枝到明胶聚合物上、使用共价交联策略和材料复合策略,来提高其机械强度和吸水率等,均被证实可有效增强明胶基水凝胶的止血性能<sup>[61,62]</sup>。

Zhang等<sup>[64]</sup>将氧化的白及多糖和明胶通过席夫碱反应制备了一种新型原位交联自修复水凝胶,该水凝胶在小鼠断尾出血和大鼠肝脏切口模型中均显示出优异的止血性能:在小鼠断尾出血模型中,对照组的止血时间为(325.6±5.3) s,而水凝胶组的止血时间仅为(134.75±9.6) s。此外,在全层皮肤伤口大鼠模型中,该水凝胶已被证实可通过促进毛囊再生、血管修复、胶原蛋白沉积以及增加CD31表达,诱导皮肤组织重塑,促进伤口愈合。受蛇毒凝血活性的启发,Guo等<sup>[65]</sup>修饰明胶制备了明胶甲基丙烯酰,再将其与提取自蛇类的凝血酶相结合,开发出了一种新型止血生物黏附凝胶。该凝胶可促进血小板活化与聚集,同时高效介导纤维蛋白原向纤维蛋白转化,从而显著加速止血进程。在大鼠断尾出血实验中,对照组(即未处理组)失血量达到(178.66±31.45) mg,需要(2.54±0.26) min才能达到止血,而水凝胶组仅用了(0.57±0.11) min,失血量仅为(39.62±7.13) mg,止血时间和失血量均显著减少。Lu等<sup>[66]</sup>通过将三价铁和2,3,4-三羟基苯甲醛结合形成络合物,然后与罗非鱼皮肤明胶进行简单的席夫碱反应,制备了一种新型明胶基水凝胶,该水凝胶具有良好的生物相容性、生物降解性及止血特性。在大鼠断尾与肝脏出血实验中,水凝胶处理后均观察到了较好的止血效果,失血量显著减少。此外,该水凝胶还能消除伤口炎症,减轻伤口肿胀,有效防止污染物侵入伤口,通过抑制炎症浸润和促进表皮增殖、血管生成和胶原蛋白沉积来改善伤口愈合。

## 8 以胶原蛋白为基质的止血凝胶

胶原蛋白是一种广泛存在于动物结缔组织中的天然生物高分子,是最丰富、最坚硬的纤维状结构蛋白。基于其优异的生物相容性、显著生物活性及可降解特性,胶原蛋白已被广泛应用于食品、医药、组织工程和化妆品等产业领域。与纤维素和壳聚糖比较,胶原蛋白更易于在体内降解,

在促进血栓的形成、增强止血效果、促进伤口愈合方面也更具优势。目前已经确定了大约28种类型的胶原蛋白,其中以I型为主,占人体皮肤的90%,也是在组织工程和再生医学中应用最多的原材料<sup>[67,68]</sup>。此外,最近的一项研究表明,来自软骨的II型胶原蛋白可以缓解炎症并促进伤口愈合过程中的细胞外基质沉积<sup>[69]</sup>。对于胶原蛋白的止血机制(图4),首先,胶原蛋白本身可以在原发性止血中触发血小板活化,并在继发性止血中激活凝血因子VIII、IX、XI和XII等的表达,有效发挥凝血的作用。其次,胶原蛋白可以为细胞生长提供最佳微环境,促进细胞纤维网络形成,通过与人体内的细胞受体相互作用来调节细胞增殖、分化和迁移。因此,胶原蛋白基水凝胶在伤口修复的止血、增殖和重塑阶段都能起到积极的促进效果。但是,传统的胶原蛋白基辅料缓和急性炎症的能力不够强大,因此对伤口存在急性炎症情况的作用是有限的。同时,胶原蛋白在体内易被胶原酶降解,存在机械强度低、生物降解速率不可控、可能引发过敏反应、增加伤口感染概率等缺点,也大大限制了其应用<sup>[68,70-72]</sup>。因此,目前在开展胶原蛋白基生物材料的研究中,通常是对胶原蛋白通过物理交联(如紫外线交联等)、化学交联(如醛类、二元羧酸等)或酶交联额外复配药物构建稳定的复合材料,提升机械性能,平衡伤口微环境从而调节急性炎症<sup>[70,73,74]</sup>。

鲍宗源等<sup>[67]</sup>以猪皮胶原蛋白和双醛淀粉为材料,制备了一种具有凝血作用的原位快速凝胶化双醛淀粉/胶原蛋白水凝胶。在体外凝血实验中,对比市售的纱布和胶原蛋白海绵,该水凝胶具有更低的体外凝血指数和更短的凝血时间;对比同类型的壳聚糖水凝胶和胶原纤维水凝胶,该水凝胶的体外凝血指数更低,显示出了优于纱布和壳聚糖等水凝胶的止血活性。Yan的研究团队<sup>[75]</sup>将胶原蛋白与白及多糖结合,报道了一种基于胶原蛋白的生物相容性和高效的热敏止血水凝胶材料,在大鼠出血模型的体内止血试验中,开发出的水凝胶能在30 s内实现止血,体现出极好的止血性能。吴垸妍等<sup>[70]</sup>以胶原蛋白为基质材料,复配硫酸软骨素A和硫酸软骨素C后,通过与醛基化聚乙二醇交联制备了一种止血抗炎水凝胶。实验表明,该水凝胶有利于巨噬细胞和成纤维细胞的增殖,从而起到调节炎症的作用。在体外凝血实

验中,水凝胶的溶血率低于1.5%,凝血指数明显优化,扫描电镜观察到血细胞高效聚集现象,表明硫酸软骨素协同胶原蛋白构建的水凝胶体系可协同增效止血与抗炎功能,促进创面高质量修复。

## 9 以角蛋白为基质的止血凝胶

角蛋白是源于人类头发、羊毛、羽毛及其他硬组织的天然生物材料,富含酰胺、羧基、羟基以及巯基等活性基团,被归类为中间纤维,是细胞连接的细胞架组分,已证实角蛋白的生物活性包括加速止血、黏附、促进伤口愈合过程中的细胞活化和生长等<sup>[76-79]</sup>。基于角蛋白及其衍生物的生物材料与细胞和组织通常具有良好的相容性,可作为多功能载体,有效地递送细胞或小分子以加速愈合<sup>[76,78,80]</sup>。在止血与伤口愈合机制方面,角蛋白可通过减少血浆凝固滞后时间和增加原纤维侧向组装而加速止血,角蛋白还可以上调与健康基底膜组织发育、上皮细胞生长和毛囊循环相关的蛋白质表达。此外,角蛋白在增强成纤维细胞附着和增殖、改善角质形成细胞迁移和胶原蛋白表达方面具有很强的能力,从而加速伤口愈合<sup>[79,81]</sup>,如Aboushwareb等<sup>[82]</sup>制备了角蛋白水凝胶,并将其与止血钳及市面上的止血材料进行比较:在兔子致命肝脏损伤模型中,阴性对照组、QuickClot、HemCon组和角蛋白组的兔子24 h生存率分别为0%、62.5%、62.5%和75%。然而,单纯利用角蛋白水凝胶作皮肤敷料,其机械强度较差,不能与正常人体皮肤组织相匹配,存在一定应用局限性,故多将角蛋白与合成高分子或生物高分子进行复合,以提高角蛋白水凝胶的机械强度<sup>[77]</sup>。此外,还可对角蛋白进行物理交联(如氢键、疏水作用)或化学交联以增强性能<sup>[83]</sup>。

尹海梦<sup>[84]</sup>将角蛋白与海藻酸钠结合,制备了角蛋白/海藻酸钠/丙烯酰胺水凝胶皮肤敷料。体外凝血实验表明,与使用创可贴的对照组相比,该水凝胶的体外凝血指数在每个时间点的BCI均较低,最低为43.06%,即该凝胶的凝血效果较好;在大鼠背部皮肤全层缺损修复实验中,水凝胶显示出了皮肤缺损修复能力,术后14天的皮肤愈合率达到93.11%,而空白对照组的愈合率仅为54.69%;此外,在大鼠断尾模型中,与创可贴相比,制备的水凝胶也展示出了更优异的止血性能。Yan等<sup>[85]</sup>以羊毛为原材料,通过角蛋白酶控制性

水解从羊毛中提取角蛋白,随后利用单宁酸将其与壳聚糖交联,经冷冻干燥制备了角蛋白/壳聚糖(K/C)海绵。该材料在大鼠肝脏出血模型(失血量 $(55.13\pm 7.22)$  mg、止血时间 $(157.3\pm 27.63)$  s)及大鼠断尾模型中(失血量 $(30.83\pm 9.65)$  mg、止血时间 $(140.0\pm 14.72)$  s)均表现出优异的止血性能,优于CS海绵,其缩短凝血时间和减少出血量的效果与吸收性明胶海绵相当。然而,角蛋白的伤口敷料的临床试验受到严格的道德要求和较大的财务费用的限制,因此更多的伤口敷料仍处于研发阶段<sup>[83]</sup>。

## 10 以丝素蛋白为基质的止血凝胶

丝素蛋白是一种来源于家蚕的天然聚合物纤维蛋白,大约70%的丝素蛋白由纤维组成,纤维之间通过水溶性蛋白质——丝胶蛋白(一种球状蛋白)连接。丝素蛋白具有优异的拉伸强度、免疫耐受性、柔韧性、高孔隙率、良好的生物相容性和可编程降解性,在组织工程领域得到了广泛的研究,其被用作伤口闭合的缝合和修复材料已有100多年的历史<sup>[68,86,87]</sup>。丝素蛋白的止血机制包括下面几方面,完美体现了图4所阐释的协同原理:首先,丝素蛋白可以通过其表面负电性激活凝血因子XII,从而启动内源性凝血途径。水解后的丝素蛋白能显著缩短活化部分凝血活酶时间,加速凝血酶的生成,促进凝血过程。其次,丝素蛋白的粗糙多孔结构和高比表面积可增强血小板黏附,同时快速吸收血液中的水分,浓缩凝血因子和血小板,增加局部血液黏度,促进血小板聚集和血栓形成。此外,在丝素蛋白凝胶化过程中,快速的结构转化及凝胶化过程还能使其起到物理阻塞出血口的作用<sup>[87,88]</sup>。丝素蛋白由于在水中溶解不完全,因此在水中的加工性较差<sup>[89]</sup>。目前,大多数现有的含有丝素蛋白的止血材料都与其他止血材料(如明胶和壳聚糖)复合使用,研究证明此复合材料体系在细胞黏附方面展现出良好性能。此外,丝素蛋白独特的结构可以很容易地通过化学反应进行改性,根据医疗需要改变表面特性,或与其他材料(如明胶、壳聚糖)复合构建多功能体系,可进一步提升其在复杂创伤(如动脉出血、深部组织损伤)中的止血效率与安全性<sup>[68,87]</sup>。

Yang等<sup>[89]</sup>通过将丁基缩水甘油醚引入丝素蛋白的侧链,制备了易溶于水的改性丝素蛋白,随后引入了单宁酸与ZnO纳米颗粒得到基于丝素

蛋白的纳米复合水凝胶,水凝胶表现出优异的止血和细胞相容性活性。在大鼠断尾出血模型中,对照组失血量高达(416.9±115.2) mg,而上述制备的水凝胶组大鼠失血量仅为(183.4±50.1) mg,表现出优异的组织黏附和止血性能。龚家俊<sup>[90]</sup>将丝素蛋白与丝胶蛋白结合,以酶交联的方法制备了丝胶/丝素蛋白水凝胶,后经CaCl<sub>2</sub>改性,制备出了加载Ca<sup>2+</sup>的丝胶/丝素蛋白复合凝胶。在兔耳表面止血实验中,该复合凝胶最快可在1 min左右实现动物体表快速止血,对比商用明胶海绵和医用纱布分别缩短了约30和35 s,在失血量方面,与商用明胶海绵和医用纱布相比,该凝胶的失血量分别减少了约320%和410%,加快了止血过程,显著减少了失血量。此外,Zhu的研究团队<sup>[91]</sup>推出了由液-液相分离介导的水下蛋白质基黏合剂,由天然蛋白质丝素蛋白和阴离子表面活性剂十二烷基苯磺酸钠组成。该黏合剂能够在无需任何刺激的情况下在各种湿基材上产生强大的整体黏附力,发挥其快速止血功能。

## 11 食品来源止血凝胶的横向对比

为系统比较不同食品来源止血凝胶材料的特

性与性能,从3个维度进行横向对比分析。首先,从材料学角度归纳了9类典型基质的核心特性、止血机制与改性策略(表1);其次,基于电荷性质,重点剖析了阴离子与阳离子多糖在作用机制与临床应用上的根本差异(表2);最后,汇集了代表性研究中的动物实验数据,对其止血效能进行量化比较(表3)。通过上述多维度对比,旨在为不同临床场景下的材料选择与后续研发提供清晰、直接的参考依据。

如表1所示,食品来源止血凝胶材料可根据来源分为多糖与蛋白质2大类,其止血机制各有侧重。多糖类材料(如壳聚糖、海藻酸钠)主要通过电荷相互作用、物理吸附或激活凝血级联发挥作用,其优势在于原料丰富、生物相容性高,但普遍存在机械性能不足的问题,常需通过化学改性(如羧甲基化、接枝邻苯二酚基团)或与其他材料复合来增强。蛋白质类材料(如明胶、胶原蛋白)则更贴近人体基质,能更好地促进细胞黏附与组织修复,但可能存在免疫原性及批次稳定性挑战。总体而言,针对其核心局限所发展的“改性策略”是提升各类材料性能、拓展其应用场景的关键。

电荷性质是决定多糖类止血材料作用机制与

表1 食品来源止血凝胶材料的关键特性与改性策略

Table 1 Key properties and modification strategies of food-derived hemostatic gel materials

止血材料	止血机制与临床适配性	核心优势(食品来源特性)	主要局限	解决策略
多糖类	黏附机制封堵创口;吸收水分浓缩血液成分 <sup>[44]</sup>	食物中大量存在 <sup>[56]</sup> ;优异的生物相容性和生物降解性 <sup>[92,93]</sup> ;无免疫原性 <sup>[22]</sup>	黏附强度和机械性能不足 <sup>[31,45,92]</sup> ;缺乏有效的抗菌活性;止血能力有限 <sup>[93]</sup>	复合其他材料 <sup>[93]</sup> ;化学改性;动态共价交联;物理相互作用 <sup>[31]</sup> ;多重交联策略 <sup>[45]</sup>
壳聚糖	阳离子静电吸附;促进红细胞和血小板黏附与聚集 <sup>[19,20,22]</sup> 。可应用于凝血功能障碍患者,单独使用对大面积出血创口的止血效果不理想 <sup>[72]</sup>	多提取自甲壳类动物的外骨骼 <sup>[17]</sup> ;成本低廉、环境友好 <sup>[15,94]</sup>	机械性能较差;止血效果有限,对于大出血创口的止血效果尚不理想 <sup>[95]</sup>	羧甲基化;季铵化;硫酸化;邻苯二酚改性(如多巴胺、咖啡酸单宁酸等);疏水改性 <sup>[31,32]</sup>
透明质酸	直接止血能力较弱,多作为辅助材料 <sup>[28]</sup> ,可促进伤口愈合 <sup>[30]</sup>	存在于所有生物(包括细菌)中;无毒 <sup>[27]</sup> ;良好的亲水性、保湿能力;突出的成胶特性 <sup>[31,56]</sup>	机械性能及黏附力较弱;降解快;伤口透气不佳 <sup>[13,28]</sup>	复合纳米材料(金属/金属氧化物纳米颗粒) <sup>[27,96]</sup> ;多巴胺及其衍生物修饰 <sup>[32]</sup>
秋葵提取物	激活凝血因子;活化血小板并促进其聚集 <sup>[38,40]</sup>	提取自秋葵;富含多糖、维生素和矿物质;高含量的多糖使其具有良好的黏附性 <sup>[38,40]</sup>	原料一致性差;提取方法影响大;材料稳定性不足 <sup>[37]</sup>	优化提取方法;化学或物理改性 <sup>[37]</sup>
海藻酸钠	离子交联;浓缩血液成分;阴离子特性;激活内源性凝血级联反应 <sup>[41,44]</sup>	提取自褐藻细胞壁及某些细菌菌株 <sup>[31,43]</sup> ;无毒、无害,广泛应用于食品添加剂 <sup>[97]</sup>	交联过程不易控制、吸水性过强 <sup>[43]</sup> ;机械性能与稳定性不足 <sup>[31]</sup>	多巴胺、单宁酸等修饰 <sup>[31,32]</sup> ;氧化改性;双键改性 <sup>[98]</sup> ;复合纳米粒子 <sup>[81]</sup> ;螯合金属离子 <sup>[99]</sup>
纤维素	激活凝血因子;浓缩血液成分 <sup>[56]</sup> 患者必须具备完整的凝血功能;不适用于富含周围神经的创面治疗 <sup>[72]</sup>	地球上最常见的有机聚合物,低成本且储量丰富 <sup>[56]</sup> ;高吸水性和保水能力 <sup>[100]</sup>	不溶于水 <sup>[15]</sup> 及一般有机溶剂 <sup>[31]</sup> ;难以降解 <sup>[31]</sup> ;可能损伤周围神经 <sup>[95]</sup>	醚化、酯化 <sup>[57]</sup> ;乙酰、羧甲基化 <sup>[32]</sup> ;复合其他材料 <sup>[56]</sup>

续表1

Table 1 Continued

止血材料	止血机制与临床适配性	核心优势(食品来源特性)	主要局限	解决策略
蛋白质类	加速天然凝血级联反应 <sup>[22]</sup> ; 激活血小板并诱导其聚集; 形成止血屏障封闭创口; 促进纤维蛋白原转化为纤维蛋白 <sup>[44]</sup>	高机械强度、生物相容性、生物降解性 <sup>[92]</sup>	成本较高; 存在病毒污染风险, 保存期短 <sup>[22,44]</sup>	化学修饰; 与功能化组分交联 <sup>[92]</sup> ; 纳米材料增强; 动态交联
明胶	物理阻塞; 活化血小板并促进其聚集 <sup>[62,72]</sup> 适用于实体器官的贯穿性损伤; 不适用于密闭腔隙或神经结构附近的止血 <sup>[72]</sup>	由某些动物的皮肤或蹄组织水解制得 <sup>[63]</sup> ; 无毒性、无抗原性 <sup>[72]</sup>	机械强度较差、无形状记忆能力 <sup>[63,95]</sup> ; 自身性质不稳定, 无法直接使用 <sup>[63]</sup>	化学修饰; 共价交联; 复合其他材料 <sup>[62]</sup>
胶原蛋白	物理阻塞; 激活部分凝血因子; 活化血小板并促进其聚集 <sup>[70,72]</sup> 适用于各类创伤的止血, 不适用于血小板减少症患者 <sup>[72]</sup>	细胞黏附性; 无毒性和低抗原性 <sup>[72]</sup>	机械强度低; 生物降解速率不可控 <sup>[72]</sup> ; 可能引发过敏反应; 增加伤口感染概率 <sup>[72,95]</sup>	物理交联(如紫外线交联等); 化学交联(如醛类、二元羧酸等); 酶交联; 复合其他材料 <sup>[72]</sup>
角蛋白	促进纤维蛋白原转化为纤维蛋白 <sup>[56]</sup>	源于人类头发、羊毛、羽毛及其他硬组织, 来源丰富 <sup>[76,79]</sup>	单独使用机械强度较差 <sup>[77]</sup>	复合合成高分子或生物高分子 <sup>[77]</sup> ; 物理交联(如氢键、疏水作用)或化学交联 <sup>[83]</sup>
丝素蛋白	物理阻塞; 增强血小板黏附与聚集 <sup>[56,87]</sup> ; 浓缩血液成分 <sup>[88]</sup>	常从家蚕茧中获取 <sup>[56]</sup> ; 机械性能良好 <sup>[87]</sup> ; 无生物毒性, 炎症反应低 <sup>[88]</sup>	加工性较差、制备工艺较复杂 <sup>[68]</sup> ; 在水中溶解不完全 <sup>[89]</sup>	复合其他材料 <sup>[87]</sup> ; 化学改性 <sup>[68]</sup>

临床适配性的关键因素(表2)。阴离子多糖(如海藻酸钠、透明质酸)主要依赖其羧基等基团进行离子交联(如Ca<sup>2+</sup>)或温和激活内源性凝血途径, 更适用于渗出较多、需维持湿性环境的慢性创面。而阳离子多糖(以壳聚糖为代表)则通过正电荷强

力吸附带负电的血细胞(红细胞、血小板), 实现快速凝聚, 在急性活动性出血、特别是高感染风险创面中显示出优势。未来, 通过构建聚电解质复合物或开发两性离子材料, 有望整合两类材料的优势, 实现更智能的止血响应。

表2 阴离子多糖与阳离子多糖的止血机制及临床适配性对比

Table 2 Comparison of hemostatic mechanisms and clinical applicability between anionic and cationic polysaccharides

对比维度	阴离子多糖止血凝胶	阳离子多糖止血凝胶	临床适配性解析
电荷与分子特性	富含羧基等阴离子基团 <sup>[41,101]</sup> , 带负电荷	富含氨基等阳离子基团 <sup>[5,41]</sup> , 带正电荷	阴离子材料易与血液中钙离子交联; 阳离子材料通过静电作用吸附血细胞
代表材料	海藻酸钠、透明质酸	壳聚糖	—
核心止血机制	部分阴离子基团激活内源性凝血级联反应 <sup>[41,44]</sup> ; 离子交联形成凝胶网络, 浓缩血液成分 <sup>[44]</sup>	阳离子基团通过静电相互作用增强血小板和红细胞的黏附与聚集 <sup>[102]</sup> ; 减少巨噬细胞分泌纤溶酶原激活剂, 抑制纤维蛋白溶解 <sup>[41]</sup>	阴离子多糖止血凝胶侧重物理封堵与凝血级联激活; 阳离子多糖止血凝胶侧重细胞吸附与快速凝血
关键优势	高吸水性、维持湿性环境 <sup>[44]</sup> ; 促进伤口愈合 <sup>[30]</sup>	强细胞黏附性; 具有止血和抗菌特性 <sup>[5,20]</sup> ; 起效较为迅速	阴离子止血多糖凝胶适用于慢性伤口、渗出性创面; 阳离子多糖止血凝胶适用于战创伤、手术切口等急性出血场景
主要局限	机械强度较弱 <sup>[44]</sup> , 对快速动脉性出血压力不足; 对大量出血控制有限	对大量渗出液的吸收能力相对有限; 在酸性环境中可能不稳定	
临床适配场景	慢性、渗出性创面(如烧伤、溃疡); 深部组织、腔隙性出血 <sup>[103]</sup>	急性、活动性渗血创面(如穿刺伤); 高细菌感染风险的伤口 <sup>[5]</sup> ; 需要尽快形成稳定血痂的战场或急救场景	
改性策略方向	功能化修饰(如多巴胺接枝) <sup>[32]</sup> ; 与其他无机及生物材料(如生物玻璃、壳聚糖、明胶等)复合 <sup>[44]</sup> ; 功能化负载 <sup>[99]</sup>	化学修饰, 如引入亲水性羧基、季铵化和磷酸化 <sup>[20,104]</sup> ; 与阴离子材料复合, 形成聚电解质复合物 <sup>[101]</sup>	通过复合与修饰可拓展其适用范围, 未来发展方向是开发智能响应型材料和两性离子材料, 以动态适应伤口不同阶段的微环境变化

从动物模型的量化止血数据来看(表3),不同材料体系在特定出血模型中均展现出显著优于空白对照或传统敷料(如纱布)的止血能力,但性能表现存在差异。例如,在肝脏出血模型中,部分改性壳聚糖水凝胶(CGD)与明胶基复合凝胶(HAD)能在极短时间内(约1 min或数十秒)控制出血,且失血量极少。秋葵提取物复合凝胶与丝素蛋白

基凝胶也显示出优异的止血潜力。这些数据不仅验证了各类材料的有效性,也提示了其最佳适用场景:对于实质脏器弥散性渗血,可注射、能快速凝胶化的材料(如壳聚糖、明胶基凝胶)更具优势;而对于体表或断尾模型,黏附性强的材料(如秋葵、角蛋白基材料)表现更佳。未来研究需在标准化模型下进行更直接的横向实验比较。

表3 典型食品来源止血凝胶的止血性能量化对比

Table 3 Quantitative comparison of hemostatic performance for typical food-derived gel materials

材料	动物模型	处理	止血时间	失血量	参考文献
壳聚糖	大鼠肝脏出血模型	CGD水凝胶组	~1 min (CGD0.15, 0.5, 1.5)	<0.2 g (CGD1.5)	[21]
		未处理组	~3.6 min	~1.2 g	
	大鼠断尾出血模型	CGD水凝胶组	~1.2 min (CGD1.5)	<0.3 g (CGD1.5)	
		未处理组	~2.9 min	~0.8 g	
透明质酸	大鼠肝脏出血模型	OHA/e-PL/QCS水凝胶组	(78.33±6.11) s	(255.67±19.22) mg	[33]
		未处理组	(204.67±8.02) s	(783.01±68.55) mg	
	大鼠股动脉出血模型	OHA/e-PL/QCS水凝胶组	(83.33±3.51) s	(370.03±29.87) mg	
		未处理组	(282.00±9.03) s	(1412.02±90.84) mg	
秋葵提取物	大鼠肝脏出血模型	HA@TA-Okra组	—	(19±5) mg	[38]
		HAMA组	—	(86±23) mg	
		纱布组	—	100 mg*	
		未处理组	—	170 mg*	
	大鼠断尾出血模型	HA@TA-Okra组	—	10 mg*	
		HAMA组	—	30 mg*	
		纱布组	—	60 mg*	
		未处理组	—	75 mg*	
海藻酸钠	大鼠肝脏穿刺损伤模型	BCF-OACa (5/5)海绵	(70.4±10.2) s	(330.35±18.41) mg	[103]
		PVA组	169.4–170.7 s	663.13–689.10 mg	
		纱布组	169.4–170.7 s	663.13–689.10 mg	
		未处理组	245 s*	900 mg*	
	大鼠肝脏非压迫性穿孔伤模型	BCF-OACa (5/5)海绵	(74.0±11.8) s	(415.13±27.75) mg	
		PVA组	(197.5±27.4) s	(986.4±173.68) mg	
		纱布组	(300.2±58.2) s	(1461.35±332.84) mg	
		未处理组	(360.2±86.3) s	(1962.72±394.18) mg	
纤维素	大鼠肝脏出血模型	CNF-DLRIHWD组	63 s	286.4 mg	[50]
		GS组	164 s	632.4 mg	
		未处理组	242 s	760.3 mg	
明胶	大鼠断尾出血模型	HAD (GelMA+HC)组	(34.2±6.6) s	(39.62±7.13) mg	[65]
		HC组	(103.2±18.6) s	(121.30±10.53) mg	
		GelMA组	(67.2±14.4) s	(88.12±10.79) mg	
		纤维蛋白胶组	(51.6±6.6) s	(78.65±7.58) mg	
		未处理组	(152.4±15.6) s	(178.66±31.45) mg	
胶原蛋白	大鼠肝脏出血模型	EC-12组	(26.75±2.38) s	(88.22±50.57) mg	[105]
		纱布组	(34.00±2.16) s	(127.33±64.88) mg	
		未处理组	205 s*	400 mg*	
	大鼠断尾出血模型	EC-12组	(47.33±2.05) s	(330.37±121.57) mg	
		纱布组	(54.67±2.62) s	(401.03±216.63) mg	
		未处理组	(69.00±4.90) s	(497.67±92.15) mg	

续表3

Table 3 Continued

材料	动物模型	处理	止血时间	失血量	参考文献
角蛋白	大鼠肝脏出血模型	K/C 海绵组	(157.30±27.63) s	(55.13±7.22) mg	[85]
		凝胶海绵组	(172.00±27.53) s	(120.4±15.3) mg	
		CS 海绵组	(238.70±30.38) s	(209.9±14.0) mg	
		纱布组	(277.0±48.5) s	(330.2±30.4) mg	
	大鼠断尾出血模型	K/C 海绵组	(140.0±14.72) s	(30.83±9.65) mg	
		凝胶海绵组	(156.70±11.90) s	(60.73±20.57) mg	
		CS 海绵组	(258.30±84.52) s	(98.37±24.48) mg	
		纱布组	(300.0±49.0) s	(117.1±28.27) mg	
丝素蛋白	大鼠断尾出血模型	SF-BGE/TA/ZnO 组	—	(183.4±50.1) mg	[89]
		SF-BGE/TA 组	—	(105.5±57.1) mg	
		SF-BGE 组	—	(412.5±130.9) mg	
		未处理组	—	(416.9±115.2) mg	

\*数据从图中推导得出

## 12 结论与展望

不可控出血是创伤致死的主要原因，全球每年因创伤性失血导致的死亡人数超过190万，因此，开发新型高效止血材料成为创伤救治领域的迫切需求。食品来源止血凝胶作为一种新兴的生物医用材料，凭借其天然来源、生物相容性及可再生特性受到广泛关注，已成为创伤救治领域替代传统合成材料的重要候选者，展现出广阔的临床应用前景。本文系统梳理了壳聚糖、明胶、海藻酸钠等9类典型材料的止血机制与研究进展，构建了涵盖原料、功能、机制与应用的四维分析框架。然而，需客观认识到，相较于结构可精确定制、性能均一稳定的合成类止血材料等非食品来源止血凝胶，食品源凝胶在其研发与临床应用仍面临诸多挑战。其一，在核心性能层面，食品来源的天然成分虽具有良好的生物相容性和可降解性，但常面临机械强度不足、湿态黏附性弱等问题，在动态伤口中稳定性与止血效果受限。此外，多功能化是当下止血凝胶开发中的重要方向，如何同步实现止血、修复、抗感染等多效协同仍是食品来源止血凝胶开发中的技术难点。其二，在功能设计层面，天然大分子的可修饰位点与方式相对受限，对其进行功能化修饰的灵活度与精确度不及合成高分子，在实现“按需设计”的智能止血响应方面存在技术瓶颈。其三，在产业化与标准化层面，天然原料的来源及其季节性波动、提取工艺等易导致产品批次间差异，为大规模生产中

的质量均一性、标准化评价及成本控制带来了挑战，这是其区别于成分明确的合成材料的主要局限劣势。

基于此，未来食品来源止血凝胶的研究方向应聚焦于：(1)凝胶机械强度、黏附性以及稳定性的提升。可通过引入动态交联网络、开发仿生湿黏附界面、运用纳米复合技术、修饰原始材料或使其与其他物质相交联的方法提升材料的强韧性与环境适应性，突破强度与黏附的瓶颈。(2)功能的集成与智能化。可以通过整合抗菌肽、负载药物、结合促血管生成肽或生长因子等方式使食品来源的止血凝胶趋于多功能化，开发时序控制释放系统，使材料能按“快速止血—抗感染—抗炎—促再生”的生理愈合顺序协同发挥作用。更进一步，可研发能响应创面微环境特定信号(如pH、酶)的智能响应凝胶，实现药物释放的按需精准调控。(3)先进技术应用与标准化质控。在食品来源止血凝胶开发中，还可结合3D打印等先进技术，开发个性化敷料，使其适配各种复杂创面形态。同时，建立原料、工艺到产品的标准化质量控制体系，是推动其从实验室走向临床、从敷料升级为可靠医疗器械的必由之路。

## 参考文献

- 1 Yang, Y.; He, G.; Pan, Z.; Zhang, K. W.; Xian, Y. W.; Zhu, Z. R.; Hong, Y. L.; Zhang, C.; Wu, D. C. An injectable hydrogel with ultrahigh burst pressure and innate antibacterial activity for emergency hemostasis

- and wound repair. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(33), 2404811.
- 2 Tang, C.; Shi, T. H.; Xu, G. H.; Yin, J. B.; Yan, S. F.; Bao, X. G. Tranexamic acid-loaded catechol-modified hyaluronic acid/carboxymethyl chitosan double cross-linked porous gel micropowders for rapid hemostasis and wound healing. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, 275(Pt 1), 133363.
- 3 Huang, W. J.; Wu, J.; Huang, Z. H.; Zhang, D.; Chen, F. P.; Liu, C. S. A self-gelling starch-based sponge for hemostasis. *J. Mater. Chem. B*, **2023**, 11(6), 1331–1343.
- 4 符芬, 乔晓燕, 王钰涵, 赵帆, 王璐, 曾泳春, 王富军. 自膨胀止血材料的研究进展. *产业用纺织品*, **2024**, 42(11), 1–8.
- 5 Fang, W.; Yang, L.; Chen, Y. H.; Hu, Q. L. Bioinspired multifunctional injectable hydrogel for hemostasis and infected wound management. *Acta Biomater.*, **2023**, 161, 50–66.
- 6 Zhu, L.; Zhang, S. K.; Zhang, H.; Dong, L.; Cong, Y.; Sun, S. S.; Sun, X. H. Polysaccharides composite materials for rapid hemostasis. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **2021**, 66, 102890.
- 7 陈庆庆. 天然多糖基止血凝胶的制备及性能研究. 成都: 成都医学院, **2023**.
- 8 彭园园, 吕丹, 罗锋, 杨奉玲. 天然及人工合成水凝胶在医用止血敷料上的研究进展. *高分子通报*, **2024**, 37(6), 713–724.
- 9 Fan, P.; Zeng, Y. B.; Zaldivar-Silva, D.; Agüero, L.; Wang, S. G. Chitosan-based hemostatic hydrogels: the concept, mechanism, application, and prospects. *Molecules*, **2023**, 28(3), 1473.
- 10 Su, L. Y.; Yao, M. Y.; Xu, W.; Zhong, M. H.; Cao, Y.; Zhou, H. J. Cascade encapsulation of antimicrobial peptides, exosomes and antibiotics in fibrin-gel for first-aid hemostasis and infected wound healing. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, 269, 132140.
- 11 王雪茹. 基于阳离子改性多糖构建止血凝胶. 北京化工大学硕士学位论文, **2023**.
- 12 龚佳俊, 宋慧, 李佩炫, 王建南. 新型水凝胶止血材料的研究进展. *功能材料*, **2023**, 54(6), 6088–6094.
- 13 Luo, X. M.; Ao, F.; Huo, Q. Q.; Liu, Y.; Wang, X. C.; Zhang, H. J.; Yang, M.; Ma, Y.; Liu, X. H. Skin-inspired injectable adhesive gelatin/HA biocomposite hydrogel for hemostasis and full-thickness dermal wound healing. *Biomater. Adv.*, **2022**, 139, 212983.
- 14 Zhang, W. W.; Geng, X. R.; Qin, S.; Xie, Z. P.; Li, W. J.; Li, J. Research progress and application of chitosan dressings in hemostasis: a review. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, 282, 136421.
- 15 Lu, S. C.; Wu, H.; Ge, S. B.; Huang, L. L.; Chen, L. H.; Connor, C.; Guo, Z. H.; Jiang, Y. H.; Xu, B. B.; Peng, W. X. A cellulose/chitosan dual cross-linked multifunctional and resilient hydrogel for emergent open wound management. *Adv. Healthc. Mater.*, **2024**, 13(13), 2304676.
- 16 Jones, M.; Kujundzic, M.; John, S.; Bismarck, A. Crab vs. mushroom: a review of crustacean and fungal chitin in wound treatment. *Mar. Drugs*, **2020**, 18(1), 64.
- 17 Cassano, R.; Perri, P.; Scarcello, E.; Piro, P.; Sole, R.; Curcio, F.; Trombino, S. Chitosan hemostatic dressings: properties and surgical applications. *Polymers*, **2024**, 16(13), 1770.
- 18 Wei, X. H.; Ding, S.; Liu, S. S.; Yang, K.; Cai, J. J.; Li, F.; Wang, C. L.; Lin, S.; Tian, F. Polysaccharides-modified chitosan as improved and rapid hemostasis foam sponges. *Carbohydr. Polym.*, **2021**, 264, 118028.
- 19 Liu, Z. C.; Xu, Y. Z.; Su, H. N.; Jing, X. N.; Wang, D. Q.; Li, S. H.; Chen, Y.; Guan, H.; Meng, L. J. Chitosan-based hemostatic sponges as new generation hemostatic materials for uncontrolled bleeding emergency: modification, composition, and applications. *Carbohydr. Polym.*, **2023**, 311, 120780.
- 20 Cui, G. H.; Guo, X. Y.; Deng, L. Preparation strategies of mussel-inspired chitosan-based biomaterials for hemostasis. *Front. Pharmacol.*, **2024**, 15, 1439036.
- 21 Liu, C. K.; Liu, C.; Liu, Z. Y.; Shi, Z.; Liu, S. H.; Wang, X. J.; Wang, X. Q.; Huang, F. Injectable thermogelling bioadhesive chitosan-based hydrogels for efficient hemostasis. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2023**, 224, 1091–1100.
- 22 Zhang, S. X.; Lei, X. X.; Lv, Y. L.; Wang, L.; Wang, L. N. Recent advances of chitosan as a hemostatic material: hemostatic mechanism, material design and prospective application. *Carbohydr. Polym.*, **2024**, 327, 121673.
- 23 Liu, Y. H.; Niu, H. Y.; Wang, C. W.; Yang, X. X.; Li, W. T.; Zhang, Y. X.; Ma, X. J.; Xu, Y. J.; Zheng, P. F.; Wang, J. W.; Dai, K. R. Bio-inspired, bio-degradable adenosine 5'-diphosphate-modified hyaluronic acid coordinated hydrophobic undecanal-modified chitosan for hemostasis and wound healing. *Bioact. Mater.*, **2022**, 17, 162–177.
- 24 Sun, L. F.; Zhou, J. Y.; Lai, J. Y.; Zheng, X.; Zhang, L. M. Multifunctional chitosan-based gel sponge with efficient antibacterial, hemostasis and strong adhesion. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, 256(Pt 2), 128505.
- 25 Shou, Y. F.; Zhang, J. H.; Yan, S. F.; Xia, P. F.; Xu, P. L.; Li, G. F.; Zhang, K. X.; Yin, J. B. Thermoresponsive chitosan/DOPA-based hydrogel as an injectable therapy approach for tissue-adhesion and hemostasis. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2020**, 6(6), 3619–3629.
- 26 Huang, T.; Ma, Y.; Chen, H.; Zhang, S. Q.; Liu, L.; Chen, M. J.; Jia, R. X.; Lin, L.; Ullah, M. W.; Fan, Y. M. A silk nanofiber and hyaluronic acid composite

- hemostatic sponge for compressible hemostasis. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2025**, 307(Pt 4), 142262.
- 27 Sudhakar, K.; Ji, S. M.; Kummara, M. R.; Han, S. S. Recent progress on hyaluronan-based products for wound healing applications. *Pharmaceutics*, **2022**, 14(10), 2235.
- 28 Li, X. J.; Li, A. M.; Feng, F.; Jiang, Q. Y.; Sun, H. W.; Chai, Y. T.; Yang, R. C.; Wang, Z. J.; Hou, J.; Li, R. S. Effect of the hyaluronic acid-polyoxamer hydrogel on skin-wound healing: *in vitro* and *in vivo* studies. *Anim. Models Exp. Med.*, **2019**, 2(2), 107–113.
- 29 Xu, L. J.; Zhou, Z. Q.; Chen, Y. Y.; Lu, H. J.; Hu, P. Resina draconis particles encapsulated in a hyaluronic-acid-based hydrogel to treat complex burn wounds. *Pharmaceutics*, **2022**, 14(10), 2087.
- 30 Fan, P. H.; Dong, Q.; Yang, J. F.; Chen, Y.; Yang, H. J.; Gu, S. J.; Xu, W. L.; Zhou, Y. S. Flexible dual-functionalized hyaluronic acid hydrogel adhesives formed *in situ* for rapid hemostasis. *Carbohydr. Polym.*, **2023**, 313, 120854.
- 31 Yang, J. H.; Wang, S. G. Polysaccharide-based multifunctional hydrogel bio-adhesives for wound healing: a review. *Gels*, **2023**, 9(2), 138.
- 32 Chen, S. W.; Xia, J. L.; Hou, Z. P.; Wu, P.; Yang, Y. Y.; Cui, L. W.; Xiang, Z.; Sun, S. Y.; Yang, L. Q. Natural polysaccharides combined with mussel-inspired adhesion for multifunctional hydrogels in wound hemostasis and healing: a review. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, 282, 136965.
- 33 Zheng, H. Y.; Zhang, X. F.; Wang, W. J.; Xin, H.; Yu, B.; Wang, L. C.; Xie, H. Q.; Zhang, Y. G.; Song, Y.; Ma, Q. M. Oxidized hyaluronic acid/ $\epsilon$ -polylysine/quaternized chitosan hydrogel with shear thinning injectability and self-healing properties for full-time and multipurpose wound healing. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2025**, 293, 139347.
- 34 Liao, Z. Z.; Li, Y. H.; Liao, L. H.; Shi, Q.; Kong, Y.; Hu, J. F.; Cai, Y. J. Structural characterization and anti-lipototoxicity effects of a pectin from okra (*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench). *Int. J. Biol. Macromol.*, **2023**, 238, 124111.
- 35 Malek Mahdavi, A.; Javadivala, Z.; Ahmadian, E. Effects of okra (*Abelmoschus esculentus* L) on inflammatory mediators: a systematic review of preclinical studies. *Food Funct.*, **2022**, 13(6), 3159–3169.
- 36 Xiong, B. Y.; Zhang, W. C.; Wu, Z. Y.; Liu, R.; Yang, C. Y.; Hui, A. L.; Huang, X. S.; Xian, Z. J. Preparation, characterization, antioxidant and anti-inflammatory activities of acid-soluble pectin from okra (*Abelmoschus esculentus* L.). *Int. J. Biol. Macromol.*, **2021**, 181, 824–834.
- 37 Liu, Y.; Teng, J. M.; Huang, R. J.; Zhao, W.; Yang, D.; Ma, Y. X.; Wei, H.; Chen, H. L.; Zhang, J. T.; Chen, J. Injectable plant-derived polysaccharide hydrogels with intrinsic antioxidant bioactivity accelerate wound healing by promoting epithelialization and angiogenesis. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, 266(Pt 1), 131170.
- 38 Zhou, Z. Y.; Zhang, D. J.; Ning, X. C.; Jin, L. B.; Lin, Y. J.; Liang, C.; Wen, X.; Huang, T. H.; Zhou, J. L.; Zhang, Y. M. An antibacterial, antioxidant and hemostatic hydrogel accelerates infectious wound healing. *J. Nanobiotechnology*, **2025**, 23(1), 49.
- 39 Huang, Y.; Fan, C. Q.; Liu, Y. Q.; Yang, L.; Hu, W. C.; Liu, S.; Wang, T. C.; Shu, Z. Z.; Li, B. Y.; Xing, M.; Yang, S. M. Nature-derived okra gel as strong hemostatic bioadhesive in human blood, liver, and heart trauma of rabbits and dogs. *Adv. Healthc. Mater.*, **2022**, 11(18), 2200939.
- 40 Zhou, M. Y.; Yuan, T.; Shang, L. R. 3D printing of naturally derived adhesive hemostatic sponge. *Research*, **2024**, 7, 0446.
- 41 Peng, D. Y.; Deng, D. F.; Lv, J. H.; Zhang, W. C.; Tian, H. Q.; Zhang, X.; Wu, M.; Zhao, Y. A novel macroporous carboxymethyl chitosan/sodium alginate sponge dressing capable of rapid hemostasis and drug delivery. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, 278(Pt 3), 134943.
- 42 Xie, M. M.; Zeng, Y. B.; Wu, H.; Wang, S. G.; Zhao, J. L. Multifunctional carboxymethyl chitosan/oxidized dextran/sodium alginate hydrogels as dressing for hemostasis and closure of infected wounds. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2022**, 219, 1337–1350.
- 43 Xie, Y. X.; Li, G. C.; Wu, J.; Zhu, J. C.; Cai, X. M.; Zhao, P. Z.; Zhang, D.; Zhong, Y. Injectable self-healing alginate/PEG hydrogels cross-linked *via* thiol-Michael addition bonds for hemostasis and wound healing. *Carbohydr. Polym.*, **2025**, 348, 122864.
- 44 Chen, A. H.; Wu, L. X.; Wang, K. Y.; Qin, L.; Zhang, K. X.; Chen, S.; Zhang, Y. J.; Song, W.; Zhang, Q.; Xia, W.; Luo, Y.; Liu, X. J.; Wan, J. Facile synthesis of rapid hemostatic powder based on sodium alginate for promoting hemostasis and wound healing. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2025**, 308(Pt 4), 142728.
- 45 Zou, C. Y.; Lei, X. X.; Hu, J. J.; Jiang, Y. L.; Li, Q. J.; Song, Y. T.; Zhang, Q. Y.; Li-Ling, J.; Xie, H. Q. Multi-crosslinking hydrogels with robust bio-adhesion and pro-coagulant activity for first-aid hemostasis and infected wound healing. *Bioact. Mater.*, **2022**, 16, 388–402.
- 46 Pan, H.; Fan, D. D.; Duan, Z. G.; Zhu, C. H.; Fu, R. Z.; Li, X. Non-stick hemostasis hydrogels as dressings with bacterial barrier activity for cutaneous wound healing. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, **2019**, 105, 110118.

- 47 Xie, F.; Zou, L. Y.; Xu, Z. K.; Ou, X. L.; Guo, W. L.; Gao, Y.; Gao, G. H. Alginate foam gel modified by graphene oxide for wound dressing. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2022**, 223, 391–403.
- 48 Fan, X. L.; Li, M. Y.; Yang, Q.; Wan, G. M.; Li, Y. J.; Li, N.; Tang, K. Y. Morphology-controllable cellulose/chitosan sponge for deep wound hemostasis with surfactant and pore-foaming agent. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, **2021**, 118, 111408.
- 49 Cao, S. J.; Li, Q. J.; Zhang, S. K.; Liu, Z. C.; Lv, X. Y.; Chen, J. D. Preparation of biodegradable carboxymethyl cellulose/dopamine/Ag NPs cryogel for rapid hemostasis and bacteria-infected wound repair. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2022**, 222(Pt A), 272–284.
- 50 Shi, X. K.; Chen, Z. P.; He, Y. H.; Lu, Q.; Chen, R. M.; Zhao, C.; Dong, D.; Sun, Y. P.; He, H. Dual light-responsive cellulose nanofibril-based *in situ* hydrogel for drug-resistant bacteria infected wound healing. *Carbohydr. Polym.*, **2022**, 297, 120042.
- 51 Chen, J.; Zhao, L. J.; Ling, J. H.; Yang, L. Y.; Ouyang, X. K. A quaternized chitosan and carboxylated cellulose nanofiber-based sponge with a microchannel structure for rapid hemostasis and wound healing. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2023**, 233, 123631.
- 52 Babaluei, M.; Mojarab, Y.; Mottaghitlab, F.; Farokhi, M. Injectable hydrogel based on silk fibroin/carboxymethyl cellulose/agarose containing polydopamine functionalized graphene oxide with conductivity, hemostasis, antibacterial, and anti-oxidant properties for full-thickness burn healing. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2023**, 249, 126051.
- 53 Zhang, S. H.; Li, J. W.; Chen, S. J.; Zhang, X. Y.; Ma, J. W.; He, J. M. Oxidized cellulose-based hemostatic materials. *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 230, 115585.
- 54 Li, W. Y.; Xu, K. G.; Liu, Y. Q.; Lei, X. J.; Ru, X. F.; Guo, P. W.; Feng, H.; Chen, Y. J.; Xing, M. Hydrophobic polystyrene-modified gelatin enhances fast hemostasis and tissue regeneration in traumatic brain injury. *Adv. Healthc. Mater.*, **2023**, 12(30), 2300708.
- 55 Wu, Y. D.; Wang, F.; Huang, Y. D. Comparative evaluation of biological performance, biosecurity, and availability of cellulose-based absorbable hemostats. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, **2018**, 24(4), 566–574.
- 56 Mecwan, M.; Li, J. H.; Falcone, N.; Ermis, M.; Torres, E.; Morales, R.; Hassani, A.; Haghniaz, R.; Mandal, K.; Sharma, S.; Maity, S.; Zehtabi, F.; Zamanian, B.; Herculano, R.; Akbari, M.; V John, J.; Khademhosseini, A. Recent advances in biopolymer-based hemostatic materials. *Regen. Biomater.*, **2022**, 9, rbac063.
- 57 Deng, P. P.; Chen, F. X.; Zhang, H. D.; Chen, Y.; Zhou, J. P. Conductive, self-healing, adhesive, and antibacterial hydrogels based on lignin/cellulose for rapid MRSA-infected wound repairing. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, 13(44), 52333–52345.
- 58 Zhao, T. G.; Ren, R. Y.; Qiao, S. Y.; Tang, X. Y.; Chi, Z.; Jiang, F.; Liu, C. G. Multi-crosslinking nanoclay/oxidized cellulose hydrogel bandage with robust mechanical strength, antibacterial and adhesive properties for emergency hemostasis. *J. Colloid Interface Sci.*, **2025**, 683(Pt 2), 828–844.
- 59 Sun, Z.; Chen, X. Y.; Ma, X. M.; Cui, X. X.; Yi, Z.; Li, X. D. Cellulose/keratin–catechin nanocomposite hydrogel for wound hemostasis. *J. Mater. Chem. B*, **2018**, 6(38), 6133–6141.
- 60 Zhou, J.; Wu, Y. Z.; Zhang, X. H.; Lai, J. H.; Li, Y. L.; Xing, J.; Teng, L. P.; Chen, J. H. Enzyme catalyzed hydrogel as versatile bioadhesive for tissue wound hemostasis, bonding, and continuous repair. *Biomacromolecules*, **2021**, 22(4), 1346–1356.
- 61 Chang, W. C.; Tai, A. Z.; Tsai, N. Y.; Li, Y. E. An injectable hybrid gelatin methacryloyl (GelMA)/phenyl isothiocyanate-modified gelatin (gel-phe) bioadhesive for oral/dental hemostasis applications. *Polymers*, **2021**, 13(14), 2386.
- 62 Wenjing, A.; Du, F. L.; He, Y. B.; Wu, B. X.; Liu, F.; Liu, Y. C.; Zheng, W. T.; Li, G. F.; Wang, X. Graphene oxide reinforced hemostasis of gelatin sponge in noncompressible hemorrhage *via* synergistic effects. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2022**, 220, 112891.
- 63 Liu, Y.; Zhao, H. B.; Fang, Y. S.; Wu, Z. Z.; Yu, B.; Cui, B. Hydrogels of dialdehyde starch and gelatin cross-linked with potential application as tissue adhesives. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2025**, 289, 138956.
- 64 Zhang, H. Y.; Wang, K. T.; Zhang, Y.; Cui, Y. L.; Wang, Q. S. A self-healing hydrogel wound dressing based on oxidized Bletilla striata polysaccharide and cationic gelatin for skin trauma treatment. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2023**, 253, 127189.
- 65 Guo, Y. C.; Wang, Y.; Zhao, X. H.; Li, X.; Wang, Q.; Zhong, W.; Mequanint, K.; Zhan, R. X.; Xing, M.; Luo, G. X. Snake extract-laden hemostatic bioadhesive gel cross-linked by visible light. *Sci. Adv.*, **2021**, 7(29), eabf9635.
- 66 Lu, Y. P.; Zhao, M. H.; Peng, Y.; He, S. Z.; Zhu, X. P.; Hu, C.; Xia, G. H.; Zuo, T.; Zhang, X. Y.; Yun, Y. H.; Zhang, W. M.; Shen, X. R. A physicochemical double-cross-linked gelatin hydrogel with enhanced antibacterial and anti-inflammatory capabilities for improving wound healing. *J. Nanobiotechnology*, **2022**, 20(1), 426.

- 67 鲍宗源, 欧天凯, 谢新玲, 古文奇, 张友全. 具有凝血作用的原位快速凝胶化双醛淀粉/胶原蛋白水凝胶的制备. *高分子通报*, **2024**, 37(8), 1095–1107.
- 68 Naomi, R.; Ratanavaraporn, J.; Fauzi, M. B. Comprehensive review of hybrid collagen and silk fibroin for cutaneous wound healing. *Materials*, **2020**, 13(14), 3097.
- 69 Shang, L. L.; Yan, Y. G.; Li, Z.; Liu, H.; Ge, S. H.; Ma, B. J. Hydro-sensitive, *in situ* ultrafast physical self-gelatinizing, and red blood cells strengthened hemostatic adhesive powder with antibiosis and immunoregulation for wound repair. *Adv. Sci.*, **2024**, 11(4), 2306528.
- 70 吴垠妍, 李渊丽, 周娟, 陈敬华. 硫酸软骨素 A、C 复配型胶原蛋白基止血抗炎水凝胶的制备及性能研究. *高分子通报*, **2023**, 36(1), 69–81.
- 71 El Ayadi, A.; Jay, J. W.; Prasai, A. Current approaches targeting the wound healing phases to attenuate fibrosis and scarring. *Int. J. Mol. Sci.*, **2020**, 21(3), 1105.
- 72 Guo, Y. Y.; Cheng, N. Q.; Sun, H. X.; Hou, J. N.; Zhang, Y. C.; Wang, D.; Zhang, W.; Chen, Z. Y. Advances in the development and optimization strategies of the hemostatic biomaterials. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **2023**, 10, 1062676.
- 73 Andrade del Olmo, J.; Pérez-Álvarez, L.; Sáez-Martínez, V.; Benito-Cid, S.; Ruiz-Rubio, L.; Pérez-González, R.; Vilas-Vilela, J. L.; Alonso, J. M. Wound healing and antibacterial chitosan-genipin hydrogels with controlled drug delivery for synergistic anti-inflammatory activity. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2022**, 203, 679–694.
- 74 Wang, Y. S.; Ruan, Y. L.; Du, B. B.; Li, J.; Ebdorff-Heidepriem, H.; Wang, X. C. Real-time Raman analysis of the hydrolysis of formaldehyde oligomers for enhanced collagen fixation. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, **2022**, 264, 120285.
- 75 Yan, X. Y.; Chen, Y. N.; Dan, N. H.; Dan, W. H. A novel thermosensitive growth-promoting collagen fibers composite hemostatic gel. *J. Mater. Chem. B*, **2022**, 10(21), 4070–4082.
- 76 He, Y.; Qu, Q.; Luo, T. T.; Gong, Y. H.; Hou, Z. K.; Deng, J.; Xu, Y. Q.; Wang, B. C.; Hao, S. L. Human hair keratin hydrogels alleviate rebleeding after intracerebral hemorrhage in a rat model. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2019**, 5(2), 1113–1122.
- 77 袁小晶, 尹海梦, 樊晓玮, 何俊林, 郝石磊, 季金苟. 角蛋白/海藻酸钠/聚丙烯酰胺水凝胶皮肤敷料的制备及创口修复研究. *中国生物工程杂志*, **2021**, 41(8), 17–24.
- 78 Hill, P.; Brantley, H.; Van Dyke, M. Some properties of keratin biomaterials: kerateines. *Biomaterials*, **2010**, 31(4), 585–593.
- 79 Li, W. F.; Gao, F. Y.; Kan, J. L.; Deng, J.; Wang, B. C.; Hao, S. L. Synthesis and fabrication of a keratin-conjugated insulin hydrogel for the enhancement of wound healing. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2019**, 175, 436–444.
- 80 Lin, C. W.; Liu, T. H.; Chen, V.; Chuang, E. Y.; Fan, Y. J.; Yu, J. Synergistic potential of gellan gum methacrylate and keratin hydrogel for visceral hemostasis and skin tissue regeneration. *Mater. Today Bio*, **2024**, 27, 101146.
- 81 Ma, L.; Tan, Y. F.; Chen, X. Y.; Ran, Y. Q.; Tong, Q. L.; Tang, L. W.; Su, W.; Wang, X. L.; Li, X. D. Injectable oxidized alginate/carboxymethyl chitosan hydrogels functionalized with nanoparticles for wound repair. *Carbohydr. Polym.*, **2022**, 293, 119733.
- 82 Aboushwareb, T.; Eberli, D.; Ward, C.; Broda, C.; Holcomb, J.; Atala, A.; van Dyke, M. A keratin biomaterial gel hemostat derived from human hair: evaluation in a rabbit model of lethal liver injury. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.*, **2009**, 90B(1), 45–54.
- 83 Ye, W. J.; Qin, M.; Qiu, R. M.; Li, J. S. Keratin-based wound dressings: from waste to wealth. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2022**, 211, 183–197.
- 84 尹海梦. 角蛋白/海藻酸钠/聚丙烯酰胺水凝胶皮肤敷料的制备及性能研究. 重庆大学硕士学位论文, **2020**.
- 85 Yan, R. R.; Xue, D.; Su, C.; Xu, Y.; Gong, J. S.; Liu, Y. L.; Jiang, M.; Geng, Y.; Lv, G. Z.; Xu, Z. H.; Shi, J. S. A keratin/chitosan sponge with excellent hemostatic performance for uncontrolled bleeding. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2022**, 218, 112770.
- 86 Liu, J.; Ding, Y.; Wang, Y.; Jiang, Y. P.; Wu, J. B.; Zhang, Y. H.; Zhang, J. Y.; Miao, X. P.; Sun, Y. K.; Xue, X. Q.; Zheng, Z. Z. Enhanced specific surface area and mechanical property of silk nanofibers aerogel for potential hemostasis applications. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, 277(Pt 3), 134345.
- 87 Wei, W.; Liu, J.; Peng, Z. B.; Liang, M.; Wang, Y. S.; Wang, X. Q. Gellable silk fibroin-polyethylene sponge for hemostasis. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, **2020**, 48(1), 28–36.
- 88 雷彩虹. 水解丝素蛋白结构性能调控与其止血机制研究. 浙江理工大学博士学位论文, **2019**.
- 89 Yang, C. M.; Lee, J.; Lee, S. Y.; Lee, H.; Chathuranga, K.; Lee, J.; Park, W. Silk fibroin/tannin/ZnO nanocomposite hydrogel with hemostatic activities. *Gels*, **2022**, 8(10), 650.
- 90 龚佳俊. 加载 Ca<sup>2+</sup> 的丝胶/丝素蛋白复合凝胶的制备及其止血性能的研究. 苏州大学硕士学位论文, **2023**.
- 91 Zhu, R.; Wang, R. H.; Li, J.; Chen, M. H.; Qiu, L. Y.; Bai, S. M. An artificial liquid-liquid phase separation-driven silk fibroin-based adhesive for rapid hemostasis

- and wound sealing. *Acta Biomater.*, **2024**, 182, 14–27.
- 92 Cheng, J. Y.; Liu, J. H.; Li, M.; Liu, Z. Y.; Wang, X.; Zhang, L. C.; Wang, Z. Hydrogel-based biomaterials engineered from natural-derived polysaccharides and proteins for hemostasis and wound healing. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **2021**, 9, 780187.
- 93 Luo, B. C.; Bai, X. F.; Hou, Y. J.; Guo, J.; Liu, Z. S.; Duan, Y. B.; Wu, Z. G. Research progress on MXenes in polysaccharide-based hemostasis and wound healing: a review. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2025**, 303, 140613.
- 94 Zhang, Y. P.; Wang, Y.; Chen, L.; Zheng, J.; Fan, X. J.; Xu, X. L.; Zhou, G. H.; Ullah, N.; Feng, X. C. An injectable antibacterial chitosan-based cryogel with high absorbency and rapid shape recovery for noncompressible hemorrhage and wound healing. *Biomaterials*, **2022**, 285, 121546.
- 95 Hu, Z. H.; Hong, G. Y.; Chen, M. M.; Zhou, Y. Y.; Wu, H. Y.; Lu, W. Y.; Zuo, M. H.; Xie, Z. J.; Shao, C. Y.; Shi, J. A super hydrophilic and high strength chitosan hemostatic sponge prepared by freeze-drying and alkali treatment for rapid hemostasis. *Mater. Today Commun.*, **2024**, 39, 108855.
- 96 Dai, Y. H.; Zhang, Q. B.; Gu, R. F.; Chen, J. T.; Ye, P. H.; Zhu, H.; Tang, M.; Nie, X. Q. Metal ion formulations for diabetic wound healing: mechanisms and therapeutic potential. *Int. J. Pharm.*, **2024**, 667, 124889.
- 97 Ren, P. F.; Yang, L. X.; Wei, D. D.; Liang, M.; Xu, L.; Zhang, T. Z.; Hu, W. J.; Zhang, Z. G.; Zhang, Q. L. Alginate/polyacrylamide host-guest supramolecular hydrogels with enhanced adhesion. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2023**, 242(Pt 3), 124885.
- 98 Zhao, L.; Feng, Z. P.; Lyu, Y.; Yang, J. Y.; Lin, L. Z.; Bai, H. C.; Li, Y. J.; Feng, Y. Q.; Chen, Y. Electroactive injectable hydrogel based on oxidized sodium alginate and carboxymethyl chitosan for wound healing. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2023**, 230, 123231.
- 99 Qin, J. J.; Li, M.; Yuan, M.; Shi, X. L.; Song, J. L.; He, Y. Y.; Mao, H. L.; Kong, D. L.; Gu, Z. W. Gallium(III)-mediated dual-cross-linked alginate hydrogels with antibacterial properties for promoting infected wound healing. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2022**, 14(19), 22426–22442.
- 100 Fang, Y.; Guo, W.; Ni, P.; Liu, H. Q. Recent research advances in polysaccharide-based hemostatic materials: a review. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, 271, 132559.
- 101 Jing, H. J.; Huang, X.; Du, X. J.; Mo, L.; Ma, C. Y.; Wang, H. X. Facile synthesis of pH-responsive sodium alginate/carboxymethyl chitosan hydrogel beads promoted by hydrogen bond. *Carbohydr. Polym.*, **2022**, 278, 118993.
- 102 Song, X. Q.; Zhao, Y.; Liu, Y. N.; Zhang, W. C.; Yuan, X. X.; Xu, L.; Zhang, J. S. Effects of degree of deacetylation on hemostatic performance of partially deacetylated chitin sponges. *Carbohydr. Polym.*, **2021**, 273, 118615.
- 103 Zhang, X. X.; Yang, C. K.; Zeng, X. L.; Li, G. Y. A bioactive composite sponge based on biomimetic collagen fibril and oxidized alginate for noncompressible hemorrhage and wound healing. *Carbohydr. Polym.*, **2024**, 343, 122409.
- 104 Geng, Y. T.; Xue, H.; Zhang, Z. H.; Panayi, A. C.; Knoedler, S.; Zhou, W.; Mi, B. B.; Liu, G. H. Recent advances in carboxymethyl chitosan-based materials for biomedical applications. *Carbohydr. Polym.*, **2023**, 305, 120555.
- 105 Tang, Z. Y.; Dan, N. H.; Chen, Y. N. Utilizing epoxy Bletilla striata polysaccharide collagen sponge for hemostatic care and wound healing. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, 259(Pt 1), 128389.